Aus dem Anatomischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. W. Graumann

Funktionsentwicklung der thyrotropen Zellen der Adenohypophyse des Goldhamsters

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Theoretische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Christian Kleßen
aus Dresden

1970

Aus dem Anatomischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. W. Graumann

Funktionsentwicklung der thyrotropen Zellen der Adenohypophyse des Goldhamsters

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Theoretische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Christian Kleßen
aus Dresden

1970

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. K. Mörike

1. Berichterstatter: Professor Dr. W. Graumann
2. Berichterstatter: Professor Dr. H.J. Mallach

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG • Tübingen

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I. Einleitung..... 3

II. Material und Methoden..... 6
1. Versuchstiere..... 6
2. Fixierung und Nachbehandlung..... 7
3. Histochemische Reaktionen und Spezialfärbungen 7

III. Befunde..... 9
1. Adulte Adenohypophyse..... 9
2. Fetale Adenohypophyse.....12
3. Fetale Schilddrüse.....13

IV. Diskussion.....15
A. Charakteristik der thyrotropen Zellen.....15
1. Morphologische Kriterien.....15
2. Histochemische Kriterien.....17

B. Funktionelle Zusammenhänge.....26
1. Die Beziehung Adenohypophyse-Schilddrüse beim Feten.....28
2. Funktionsbeginn der fetalen Schilddrüse.....29
3. Die Bedeutung von TSH für die Morphogenese und Funktionsentwicklung der fetalen Schilddrüse.....31
4. Die thyrotropen Zellen in der fetalen Adenohypophyse.....34

V. Zusammenfassung.....37

VI. Literaturverzeichnis.....39

VII. Abbildungslegenden.....56

VIII. Abbildungen.....57

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547609_0010

I. EINLEITUNG

Die Hormone des Hypophysenvorderlappens (HVL) werden entsprechend ihrer chemischen Struktur in Proteo- und Glykoproteidhormone unterteilt. Im Zuge der Entwicklung der Proteinchemie ist die Identifizierung und eine mehr oder minder weitgehende Strukturanalyse der verschiedenen adenohypophysären Wirkstoffe gelungen. Für die Histologie ergab sich das Problem der Zuordnung der Hormonproduktion zu bestimmten zellulären Bildungsstätten.

Eine Untersuchung des zellulären Ursprungs der hypophysären Hormone war solange problematisch als lediglich unspezifische Färbemethoden zur Verfügung standen. Die vielfach noch übliche, auf rein färberischen Kriterien beruhende Unterscheidung der Zellen des Hypophysenvorderlappens in Acidophile, Basophile und Chromophobe ist daher sehr unbefriedigend. Hinzu kommt, daß die deskriptiven Begriffe der acidophilen und basophilen Zellen der klassischen Hypophysenhistologie gegenüber einer modernen, an physikalisch-chemischen Kriterien orientierten Auffassung der Acidophilie und Basophilie nicht haltbar sind (RACADOT 1948; GRAUMANN und HINRICHSEN 1960; GABE 1962; HALMI 1963; GRAUMANN 1964; GIROD 1966). Tatsächlich sind, gemessen an der Methylenblauextinktion, die sog. "Basophilen" weniger basophil als die sog. "Acidophilen" (GRAUMANN und HINRICHSEN 1960).

Für die Zuordnung der Hormonbildungsfunktion zu bestimmten Zellen konnten Verbesserungen nur von Methoden erwartet werden, die es erlauben, bestimmte chemische Funktionen der betreffenden Hormone zu erfassen. Tatsächlich hat die sich nach dem Zweiten Weltkrieg stark entwickelnde Histochemie zur Funktionsanalyse des HVL erheblich beigetragen.

Einen wesentlichen Fortschritt bedeutete die Einführung der Perjodat-Leukofuchsin Reaktion (McMANUS 1946; HOTCHKISS 1948), mit deren Hilfe es möglich wurde, die adenohypophysären Glykoproteide, d.h. die thyrotropen und gonadotropen Faktoren bestimmten Zellen zuzuordnen (McMANUS 1946; PEARSE 1948, 1949, 1952b; CATCHPOLE 1949; weitere Literatur bei GRAUMANN 1964).

Es zeigte sich zunächst, daß die durch die Perjodat-Leukofuchsin Reaktion darstellbaren Mucoidzellen (PEARSE 1952b) im wesentlichen identisch mit den sog. Basophilen sind (PURVES und GRIESBACH 1951a). Durch Umfärbung wurde jedoch nachgewiesen, daß die Gruppe der Mucoidzellen auch einen Teil der färberischen Fraktion der Chromophoben umfaßt (PEARSE 1949, 1952a,b, 1968; GRAUMANN 1964).

Da der Gruppe der Mucoidzellen die Funktionen der Gonadotropin- und der Thyrotropinbildung (Mucoidhormone) zuzuordnen sind, wurden in der Folgezeit auch Methoden mit dem Ziel entwickelt, eine funktionsbezogene Differenzierung der Mucoidzellen zu ermöglichen. Ein Teil dieser Methoden hat bei der vorliegenden Untersuchung Verwendung gefunden.

Die Adenohypophyse des Goldhamsters ist bisher vergleichsweise selten Gegenstand cytologischer Untersuchung gewesen (Zusammenfassung bei GIROD, CURE und DUBOIS 1964, 1966). Dabei fanden überwiegend konventionelle Färbungen mit Trichromtechniken Verwendung, welche keine speziellen Aussagen über die Natur der zellulären Inhaltsstoffe erlauben.

Die Formbildung der Goldhamsterhypophyse ist von CLAUSS (1962), GRAUMANN und CLAUSS (1961), GRAUMANN (1964), sowie SASSE (1968) behandelt worden. Insbesondere ist im Rahmen dieser Untersuchungen das erste Auftreten und die Differenzierung der Mucoidzellen beschrieben worden.

Aufgabe der vorliegenden Untersuchung war es, das erste Auftreten der thyrotropen Zellen als einer Fraktion der Mucoidzellen mit histochemischer Methodik zu ermitteln. Hiermit sollte ein Anhaltspunkt für das Einsetzen einer thyrotropen Aktivität in der Ontogenese gewonnen und somit ein Beitrag zur Kenntnis der Funktionsentwicklung geleistet werden.

Es war naheliegend zur Klärung der Frage, inwieweit zwischen dem Beginn der thyrotropen Aktivität und der Funktionsaufnahme der fetalen Schilddrüse (beginnende Follikel- und Kolloidbildung) ein zeitlicher Zusammenhang besteht, die fetale Schilddrüse in die histologische Untersuchung einzubeziehen.

II. MATERIAL UND METHODEN

1. Versuchstiere

Als Untersuchungsmaterial wurden Goldhamster (Mesocricetus auratus WATERHOUSE) institutseigener Zucht verwendet.

Tabelle 1

Übersicht über die untersuchten Entwicklungsstadien

Stadium	Hypophysen	Schilddrüsen
-11d 17h	4	4
-12d 17h	4	4
-13d 17h	13	13
-14d 17h	8	6
-15d 17h	7	7
Neonatus	3	3
+ 0d 10h	2	1
+ 0d 17h	1	1
+ 1d 17h	1	1
+ 2d 17h	3	1
+ 3d 17h	3	1
+ 5d 17h	4	-
+ 7d 17h	3	-
+14d 17h	3	1

Die Tötung der erwachsenen Hamster, der graviden Tiere und der Jungtiere ab dem 7. Tag erfolgte durch Leuchtgasinhalation. Bei den frühen postnatalen Stadien (Neonatus bis + 5d 17h) erfolgte die Tötung durch Dekapitation.

Hypophysengewinnung bei erwachsenen Tieren:

Nach der Tötung wurden die Tiere dekapitiert, der Schädel geöffnet und das Gehirn vorsichtig unter Durchtrennung des Hypophysenstieles entfernt. Sodann erfolgte das Einbringen der Schädelbasis mit der auf ihr befindlichen Hypophyse in die Fixierungsflüssigkeit. Das Belassen der Hypophyse auf der Schädelbasis ermöglicht den schonenden Transport der Hypophyse

durch die verschiedenen im Rahmen der Nachbehandlung auf die Fixierung folgenden Medien.

Hypophysengewinnung bei Embryonen:

Nach Entnahme der Embryonen aus dem Uterus wurden diese sofort in toto in die Fixierungsflüssigkeit gebracht und zur Vorhärtung ca. 30 min darin belassen. Danach wurde durch einen Horizontalschnitt mit der Rasierklinge unmittelbar oberhalb der Augen das Schädeldach und eine Gehirnscheibe abgetrennt, um das Eindringen der Fixierungsflüssigkeit zwischen Gehirn und Schädelkapsel zu verbessern.

2. Fixierung und Nachbehandlung

Die Fixierung erfolgte im Hellygemisch (Zenker-Formol; ROMEIS 1968, § 337). Dieses Kaliumdichromat, Natriumsulfat, Sublimat sowie Formol enthaltende Fixierungsmittel hat sich für die histologische Untersuchung der Hypophyse besonders bewährt und ist speziell auch für die Darstellung der thyrotropen Zellen gut geeignet (HERLANT 1960; PAGET und ECCLESTONE 1960; CLAUSS 1962; PEARSE 1952a; WOLFF 1965; GIROD 1966).

Fixierungsdauer: 2 1/2 Std. Länger dauernde Fixierung führt zu erheblicher Gewebsbrüchigkeit (CLAUSS 1962). Anschließend wurden die Objekte 24 Std. gewässert, in der aufsteigenden Alkoholreihe entwässert und über Methylbenzoat, Benzol und Benzolparaplast in Paraplast eingebettet. Schnittdicke: Hypophyse 4 um, Schilddrüse 8 um. Schnittebene: Hypophyse horizontal, einige wenige Serien sagittal; Schilddrüse: im allgemeinen horizontal.

3. Histochemische Reaktionen und Spezialfärbungen

a) Perjodat-Leukofuchsin Reaktion (McMANUS 1946, mit der Modifikation des Schiffschen Reagens nach GRAUMANN 1953).

b) Perjodat-Leukofuchsin Reaktion (PSL) nach Diastasevorbehandlung (GRAUMANN und CLAUSS 1959) zum Ausschluß von Glykogen.

c) Alcianblau-Färbung bei pH 0.2 nach Voroxydation mit Perameisensäure (ADAMS und SWETTENHAM 1958) oder schwefelsaurem Kaliumpermanganat (HERLANT 1960) mit und ohne nachfolgende Perjodat-Leukofuchsin Reaktion.

d) Aldehydthionin-Färbung nach Voroxydation mit schwefelsaurem Kaliumpermanganat (PAGET 1959).

e) Aldehydfuchsin-Färbung nach Voroxydation mit schwefelsaurem Kaliumpermanganat (GABE 1953).

f) Dichlorpseudoisocyanin-Färbung nach Voroxydation mit Perameisensäure oder Kaliumpermanganat (WOLFF 1965; GRAUMANN und ARNOLD 1969).

g) Polysaccharid-Eisenreaktion (GRAUMANN und CLAUSS 1958) mit und ohne Perjodat-Leukofuchsin Reaktion nach Voroxydation mit Perameisensäure oder Kaliumpermanganat.

h) Umfärbungen: Die Identität von Dichlorpseudoisocyanin-positiven und Alcianblau-positiven Zellen wurde durch photographische Registrierung der Dichlorpseudoisocyanin-positiven Elemente, Entfärbung der Schnitte in 50 % Alkohol und Neufärbung mit Alcianblau sichergestellt.

Die Prüfung auf Metachromotropie der mit N,N'-Diäthyl-6,6'-dichlorpseudoisocyanin gefärbten Schnitte erfolgte nach Einschluß in Karion F (Merck) unter Verwendung des Interferenz-Linienfilters 578 nm (Schott). Die gleichen Präparate wurden auch fluoreszenzmikroskopisch ausgewertet: Zeiss-Fluoreszenzeinrichtung; Quecksilberdampflampe; Erregerfilter II (BG 12), Sperrfilter 50 (Durchlaß ab 500 nm). Polymerisiertes Dichlorpseudoisocyanin leuchtet gelb auf dunklem Hintergrund.

III. BEFUNDE

1. Adulte Adenohypophyse

Nach Perameisensäure-Alcianblau Färbung kommt es zur Darstellung zweier Zelltypen, die sich in ihrer unterschiedlichen Affinität zu Alcianblau und durch die Art ihrer Granulation unterscheiden.

Bei dem ersten Zelltyp handelt es sich um stark Alcianblau-positive Zellen mit grober Granulation. Größe und Form variieren: teils handelt es sich um große ovale bis polygonale, teils um wesentlich kleinere Elemente. Letztere, mit besonders grober kompakter Granulation, finden sich vorzugsweise in den vorderen Anteilen der Drüse. Zuweilen erreichen diese Zellen über einen sockelartig ausgezogenen längeren Zellfortsatz die Kapillarwand. Das Alcianblau-positive Material ist meist exzentrisch in einem bestimmten Zellbezirk konzentriert. Weiterhin fällt auf, daß die Granulation in der Zellperipherie besonders dicht ist, während sie nach dem Zentrum zu feiner und lockerer wird. Im Hinblick auf die starke Affinität zu Alcianblau bei pH 0.2 auf die Zellform und die Art ihrer Granulation handelt es sich bei diesen Zellen um die bei anderen Spezies bereits beschriebenen "thyrotropen Zellen".

Bei dem zweiten Zelltyp handelt es sich um schwach Alcianblau-positive Zellen, welche eine sehr feine die ganze Zelle umfassende Granulation besitzen und sich deshalb fast homogen mit Alcianblau anfärben. Diese Zellen stehen regelmäßig in enger Beziehung zur Kapillarwand, an der sie sitzen wie Früchte an einem Zweig. Sie liegen dabei aber kaum je unmittelbar aneinander, sondern sind durch Alcianblau-negative Zellen voneinander getrennt. Diese Zellen entsprechen nach ihrem morphologischen und färberischen Verhalten den bei anderen Spezies beschriebenen FSH-Zellen, also den

Produktionsstätten des follikelstimulierenden Hormons.

Die Zuordnung jeder einzelnen Alcianblau-positiven Zelle zu der einen oder anderen Gruppe ist nicht in allen Fällen möglich.

Der Ersatz von Perameisensäure als Oxydationsmittel durch schwefelsaures Kaliumpermanganat führt zu einem prinzipiell analogen färberischen Ergebnis. Die Intensität der Färbung mit Alcianblau (pH 0.2) ist nach Kaliumpermanganatoxydation jedoch erheblich gesteigert. Die Thyrotropen zeigen dabei ein kräftiges Dunkelblau, während sich die follikelstimulierenden Zellen hellblau anfärben (Abb.1 und 2).

Beide Zelltypen erweisen sich bei Färbung mit Dichlorpseudoisocyanin nach Voroxydation (Perameisensäure, Kaliumpermanganat) als metachromotrop; d.h. sie erscheinen im Mischlicht - im Gegensatz zu den orthochromatisch hellrot reagierenden Zellen - tief violett. Die morphologischen Unterschiede zwischen beiden Zelltypen entsprechen denen bei Alcianblau-Färbung (pH 0.2). Die Identität der mit Alcianblau- bzw. Dichlorpseudoisocyanin nach Voroxydation anfärbbaren Zellen wurde durch Umfärbung nachgewiesen (Abb.1a und b).

Durch Kombination der Alcianblau-Färbung bei pH 0.2 (nach Voroxydation mit Kaliumpermanganat) mit der Perjodat-Leukofuchsin Reaktion kommt neben den beiden durch ihre unterschiedliche Affinität zu Alcianblau gekennzeichneten Zelltypen ein dritter (Alcianblau-negativer, perjodatreaktiver) Zelltyp zur Darstellung. Die drei Mucoidzellen sind dabei in folgender Weise charakterisiert:

a) Das durch die vorausgehende Alcianblau-Färbung erzeugte kräftige Blau der groben Granulation der Thyrotropen wird durch die nachfolgende PSL-Reaktion in ein dunkles Purpurblau umgewandelt.

b) Die feingranulierten und nahezu homogen angefärbten FSH-Zellen erscheinen in unterschiedlich violetten Tönungen, je nachdem wieweit das Fuchsin das zarte Blau der vorausgehenden Alcianblau-Färbung überdeckt.

c) Die Alcianblau-negativen Zellen enthalten in teils lockerer, teils dichter Packung perjodatpositives granuläres Material. Es handelt sich hierbei um mittelgroße, teils runde bis längsovale, insgesamt jedoch eher polygonale Zellen, welche in enger Beziehung zu den Kapillaren stehen. Sie liegen häufig etwas zurückgesetzt und erreichen die Kapillarwand über einen längeren Zytoplasmafortsatz. Bei den Alcianblau-negativen und perjodatreaktiven Elementen dürfte es sich, nach Befunden an anderen Versuchstieren, um LH-Zellen handeln.

Aldehydthionin färbt nach Kaliumpermanganatoxydation im wesentlichen die gleichen Zellelemente wie Alcianblau (pH 0.2), d.h. es kommt zur Darstellung von 2 Zelltypen, die sich durch ihre unterschiedliche Affinität zum Farbstoff unterscheiden. Nahezu identische Ergebnisse werden mit Aldehydfuchsin erzielt.

Aldehydthionin und Aldehydfuchsin haben sich bei den Untersuchungen nicht bewährt. Einmal gelang es trotz verschiedener Modifikation der angegebenen Methodik nicht, gleichmäßig färbende Farblösungen herzustellen. Auffallend war, daß es, unabhängig vom wechselnden Ausfall der Färbung der Mucoidzellen, immer zu einer guten Darstellung des Gefäßbindegewebes kam. Weiterhin ist die Aldehydthioninlösung nur relativ kurze Zeit haltbar. Mit zunehmender Alterung kommt es schnell zu störenden Mitfärbungen des Hintergrundes. Es wurde deshalb auf ausgedehntere Untersuchungen mit diesen beiden Farbstoffen verzichtet.

Bei Anwendung der Polysaccharid-Eisenreaktion nach Voroxydation mit Perameisensäure werden weitgehend die gleichen Zellelemente dargestellt wie nach Färbung mit Alcianblau bei pH 0.2 bzw. mit Dichlorpseudoisocyanin. Dagegen kam es nach Voroxydation mit schwefelsaurem Kaliumpermanganat zu weniger klaren und uneinheitlichen Ergebnissen.

2. Fetale Adenohypophyse

Die fetalen Hypophysen wurden mit der PSL-Reaktion (mit und ohne Diastasevorbehandlung), mit der Kaliumpermanganat-Alcianblau(pH 0.2)-Färbung sowie der Perameisensäure-Dichlorpseudoisocyanin-Färbung untersucht.

Auf die Ergebnisse der PSL-Reaktion am vorliegenden Untersuchungsmaterial soll nicht weiter eingegangen werden. Entsprechende Befunde sind in vorausgehenden grundlegenden Untersuchungen (GRAUMANN und CLAUSS 1961; CLAUSS 1962; GRAUMANN 1964; SASSE 1968) dargestellt worden. In diesem Zusammenhang ist in Bestätigung der Befunde von CLAUSS (1962) auf den außerordentlich hohen Glykogenreichtum der basalen Abschnitte des fetalen Hypophysenvorderlappens und der beiden rostral gelegenen Epithelhörner zu dem als Untersuchungsbeginn gewählten Zeitpunkt (-11d 17h) hinzuweisen.

Eine eindeutige Identifizierung Alcianblau-positiver Zellen ist erstmals im Stadium -13d 17h möglich (Abb.3). Es handelt sich hierbei um große, längsoval-birnenförmige bis polygonale Elemente, welche in enger Beziehung zu den weiten Kapillaren stehen, die sie häufig nur mit einem längeren schmalen Zellfortsatz erreichen. Das Alcianblau-positive Material ist in der äußersten Zellperipherie ziemlich grob und dicht gelagert, während es in der Nähe des Kernes sehr viel feiner und weniger dicht gepackt erscheint. Besonders stark konzentriert ist das positiv reagierende Material in jenem schlauchartig schmalen Zellfortsatz, über den ein Teil dieser Zellen die Kapillarwand erreicht. Die charakteristische Verteilung des granulären Materials ist besonders deutlich bei fluoreszenzmikroskopischer Untersuchung der mit Dichlorpseudoisocyanin gefärbten Präparate (Abb.4). Die bevorzugte Lokalisation an der Zellperipherie bewirkt eine fast linienförmige Markierung der Zellgrenze.

Während der weiteren fetalen Entwicklung kommt es zu einer allmählichen Zunahme des intrazellulären Alcianblau-positiven bzw. mit Dichlorpseudoisocyanin reagierenden

Materials. Zellform und -größe sowie Art der Granulation bleiben dabei nahezu unverändert (Abb. 5). Die Zahl der Alcianblau-positiven Zellen nimmt relativ zur Volumenzunahme des Hypophysenvorderlappens stetig zu. Beurteilt nach Zellform, Art und Verteilung der Granulation und Affinität zu Alcianblau (pH 0.2) und Dichlorpseudoisocyanin kommt in der fetalen Adenohypophyse ausschließlich ein Zelltyp zur Darstellung.

3. Fetale Schilddrüse

Zu dem als Untersuchungsbeginn gewählten Zeitpunkt (-11d 17h) stellt die Schilddrüsenanlage mit ihren beiden lateral längs der Trachea gelegenen Seitenlappen und dem kaudal gelegenen Isthmus einen kompakten Zellverband dar. Die Vaskularisierung ist noch minimal. Im Verlauf der weiteren Entwicklung kommt es zunächst zu vereinzelten (-12d 17h), später (-13d 17h) jedoch sehr lebhaften und zahlreichen Epithelknospungen. Damit verbunden ist eine rasch zunehmende Vaskularisierung und Durchdringung mit Bindegewebe. Das Drüsenparenchym wird durch diese Vorgänge zunehmend aufgelockert und besteht schließlich aus einem Netzwerk strangförmig angeordneter Zellverbände, dessen weite Lücken von Kapillaren und Bindegewebe ausgefüllt sind. Die Breite der einzelnen Zellstränge entspricht meist zwei bis drei Zellen. Auf diese Weise entsteht bis zum 14. Tag des pränatalen Lebens ein enger Kontakt zwischen Parenchymzelle und Kapillare.

Schilddrüsensekret tritt erstmalig eindeutig im Stadium -13d 17h auf. Diese erste Kolloidbildung ist im mit Hämalaun und Eosin gefärbten Übersichtspräparat praktisch nicht zu erkennen. Das Sekret ist jedoch durch seinen Gehalt an diastaseresistenten perjodatreaktiven Stoffen im PSL-Präparat überaus deutlich (Abb. 6). Das Sekret liegt in den apikalen Zellabschnitten sich offensichtlich zu Follikeln

formierender Parenchymzellkomplexe. Zentral ist ein zunächst winziges Lumen zu erkennen. Zu diesem Zeitpunkt ist das ganze Organ übersät von solchen in Entstehung befindlichen Follikeln.

Die weitere Entwicklung vollzieht sich zunächst relativ langsam. Im Stadium -14d 17h ist außer einer gewissen Volumenzunahme und einer insgesamt stetigen Vermehrung des PSL-positiven Materials gegenüber der vorausgegangenen Stufe keine wesentliche Änderung erkennbar. Erst unmittelbar pränatal sind die von einem einschichtigen Epithel ausgekleideten Follikelhöhlen prall mit Kolloid ausgefüllt.

IV. DISKUSSION

A. Charakteristik der thyrotropen Zellen

1. Morphologische Kriterien

Die zur Typisierung der thyrotropen Zellen relevanten morphologischen Kriterien sind 1. Zellgröße, 2. Gestalt der Einzelzelle, 3. Dichte und Verteilung der spezifischen Granulation, 4. Lokalisation.

Eine weitergehende funktionelle Analyse der durch die PSL-Reaktion als Gruppe erfaßten Mucoidzellen gelang PURVES und GRIESBACH (1951a,c; 1956). Aufgrund charakteristischer morphologischer Veränderungen unter experimentellen Bedingungen (Thyroidektomie, Kastration, Zufuhr von Methylthiouracil, Thyroxin, Östradiol-Benzoat) wurde eine Unterscheidung von thyrotropen und gonadotropen Mucoidzellen möglich. Im folgenden sollen die zur morphologischen Charakterisierung der Thyrotropen dienenden Kriterien für einige Spezies kurz dargestellt werden.

Ratte. Große polygonale Zellen, welche besonders in den zentralen Abschnitten des HVL auftreten (HALMI 1950; PURVES und GRIESBACH 1951a,c; SIPERSTEIN, NICHOLS und GRIESBACH 1954; PHILLIPS und PIIP 1957; ELFTMAN 1958; PURVES 1966). Häufig grobe Granulation und ungleichmäßige Verteilung des granulären Materials, welches in den peripheren Zellbezirken besonders konzentriert ist; auf diese Weise erhalten die Zellen ihre charakteristische scharfe Kontur (WOLFF 1965; PURVES und GRIESBACH 1956; PURVES 1966). Auffallend sind zum Teil sehr lange Cytoplasmafortsätze, über welche diese Zellen mit der Kapillarwand in Kontakt treten. Die polygonale Form ist zur Charakterisierung insofern unzureichend als sehr viele Thyrotrope diese Form nicht besitzen (ELFTMAN 1958).

Maus. Zellen, welche bevorzugt in den ventralen Abschnitten des HVL auftreten, während sie in den dorsalen Abschnitten weitgehend fehlen. Oft anguläre Form, ohne daß dies jedoch ein typisches Kennzeichen wäre (MESSIER 1965).

Goldhamster. Im allgemeinen kleinere, grob granulierte, voneinander isoliert liegende Zellen unterschiedlicher Form, welche vorzugsweise in den vorderen Anteilen des HVL an den Ufern weiter Kapillaren gelegen sind. Die bei anderen Arten häufig beschriebene polygonal-anguläre Form konnte für die thyrotropen Zellen der Goldhamsterhypophyse nicht bestätigt werden (GIROD, CURE und DUBOIS 1964; GIROD und CURE 1965; GIROD, CURE und DUBOIS 1966). Diese Daten stehen in guter Übereinstimmung mit den eigenen Befunden.

Fledermaus (Myotis myotis). Kleinere, grob granulierte, über den ganzen HVL verteilt vorkommende oft anguläre Zellen unterschiedlicher Gestalt (HERLANT 1956a).

Hund. Grobgranulierte, polygonal bis anguläre, über den ganzen HVL verstreut liegende Zellen, welche bevorzugt in den anteromedianen und posterioren Abschnitten vorkommen (CARLON 1967).

Katze. Zellen unterschiedlicher Größe. Eine gewisse lokalisatorische Bevorzugung ist in der vorderen Hälfte, und zwar in den lateralen und medianen Abschnitten, zu erkennen. Lateral sind diese Zellen eher klein, dreieckig und liegen sehr verstreut, während sie in den medianen Abschnitten auffallend größer sind. Diese Verteilung der Thyrotropen steht in enger Beziehung zur Kapillarisierung dieser Gebiete (HERLANT und RACADOT 1957; RACADOT 1959; 1963).

Affe (Macacus irus). Kleine, grob granulierte, voneinander isoliert liegende Zellen. Die polygonale Form wird als zu individuell betrachtet um als morphologisches Kriterium dienen zu können (GIROD 1966).

Mensch. Zellen unterschiedlicher Form und Größe, zum Teil polygonal-anguläre Gestalt. Die Granulation ist grob und in der Zellperipherie besonders dicht, wodurch die menschlichen Thyrotropen genau wie jene der Rattenhypophyse ihre scharfe Kontur erhalten (PURVES 1966). - Meist kleinere runde oder ovale Zellen mit teils feiner, teils grober Granulation welche, obgleich über den ganzen HVL verteilt, bevorzugt in den zentralen Abschnitten auftreten (HERLANT 1956b, 1964).

Faßt man die von den einzelnen Untersuchern bei verschiedenen Spezies festgestellten Kennzeichen der thyrotropen Zellen zusammen und sieht man von gewissen Artunterschieden zunächst einmal ab, so werden einige typische Kennzeichen deutlich: die Thyrotropen sind unterschiedlich große, grob granulierte, häufig polygonal-angulär gestaltete Zellen, welche voneinander isoliert liegend, bevorzugt in der vorderen Hälfte des HVL vorkommen. Diese morphologischen Merkmale thyrotroper Zellen entsprechen auch den eigenen Befunden an der Goldhamsterhypophyse; allerdings mit der Einschränkung, daß die polygonal-anguläre Form der Thyrotropen typisch eigentlich mehr für die fetale und postnatal unreife Adenohypophyse ist, wohingegen die thyrotropen Zellen des erwachsenen Hamsters durchaus unterschiedliche Gestalt und Größe besitzen.

2. Histochemische Kriterien

Bei den Inhaltsstoffen der Cyanophilen bzw. sog. Basophilen klassischer Nomenklatur handelt es sich um neutrale Mucoide (Glykoproteine) d.h. Proteine, welche in fester Bindung einen Kohlehydratanteil enthalten. Mit der PSL-Reaktion werden die "Mucoidzellen" über diesen Kohlehydratanteil als Gruppe erfaßt (GRAUMANN 1964). Unter Heranziehung morphologischer Kriterien läßt sich innerhalb des Komplexes der perjodatreaktiven Mucoidzellen der Typus der thyrotropen und gonadotropen Zelle unterscheiden (PURVES und GRIESBACH 1951a). Von großem Interesse waren aber natürlich Möglichkeiten, diese beiden Zelltypen aufgrund möglichst spezifischer stofflicher Kriterien zu charakterisieren. In diesem Sinne wurden in der Folgezeit eine Reihe färberischer Darstellungsverfahren entwickelt, denen wenigstens zum Teil histochemische Bedeutung zukommt und mit deren Hilfe es möglich ist, die thyrotropen Zellen im Sinne einer "funktionellen Histologie" (GRAUMANN und ARNOLD 1969) elektiv darzustellen. Mit diesen Verfahren wird im

Gegensatz zum perjodatreaktiven Kohlenhydratanteil die Proteinkomponente der hypophysären Glykoproteine, in unserem speziellen Fall des thyrotropen Hormons oder dessen Vorstufen, erfaßt.

Das thyrotrope Hormon, mit einem Molekulargewicht um 28.000, ist entsprechend der Klassifikation von MEYER (1956) ein Mucoprotein, welches eine Kohlenhydratkomponente in fester Bindung enthält. Auffällig ist der bei allen bislang untersuchten Säugern gefundene hohe Gehalt an Cystin (LI 1960). So kommen bei der Maus 8 Disulfidgruppen auf ein Molekül TSH (BATES und CONDLIFFE 1966; CONDLIFFE und ROBBINS 1967).

Das Vorhandensein relativ vieler Disulfidbrücken im Molekül des thyrotropen Hormons bietet den Ansatzpunkt für einen wichtigen histochemischen Eingriff: durch geeignete Oxydationsmittel ist es möglich, die Disulfidbrücken aufzuoxydieren, wobei dissoziable Sulfonsäuregruppen entstehen, an welchen Farbstoff-Kationen elektroadsorptiv gebunden (Alcianblau, Aldehydfuchsin, Aldehydthionin) bzw. zusätzlich aggregiert werden können (Dichlorpseudoisocyanin).

Besondere Spezifität für die Aufoxydation von S-S-Brücken besitzt Perameisensäure (TOENNIES und HOMILLER 1942; zit. nach ADAMS und SLOPER 1956). Unter ihrer Einwirkung erfolgt eine quantitative Aufoxydation der Disulfidgruppen (SANGER 1949; BARKA und ANDERSON 1963; FRAENKEL-CONRAT 1963). Außer mit Cystin reagiert Perameisensäure nur mit Tryptophan und Methionin (PEARSE 1968).

Beim Arbeiten mit Perameisensäure ist durch das Abschwimmen der Schnitte stets mit einem zum Teil erheblichen Materialverlust zu rechnen. Noch schwerwiegender ist unter Umständen die verschiedentlich festgestellte Wirkung der Perameisensäure, Proteine und perjodatreaktives Material aus dem Gewebe bzw. dem Schnittmaterial zu lösen (ADAMS und SWETTENHAM 1958; SWETTENHAM 1960; PURVES 1966). Auf dieser Wirkung der Perameisensäure beruht möglicherweise die - gegenüber der Oxydation mit Kaliumpermanganat -

schwächere Ausprägung der PSL-Reaktion und die schwächere Anfärbung der thyrotropen Zellen mit Alcianblau (pH 0.2). Tatsächlich benutzten ADAMS und SWETTENHAM (1958), ADAMS und PEARSE (1959) sowie PEARSE (1968) den lösenden Effekt der Perameisensäure auf bestimmte Polysaccharide zur Unterscheidung der Mucoidzellen der menschlichen Adenohypophyse in S- und R-Zellen. Auffällig war dabei das unterschiedliche Verhalten der Kohlenhydratfraktion in beiden Zelltypen. Während es ohne vorausgehende Perameisensäureoxydation zu einer starken PSL-Reaktion in beiden Zelltypen kam, reagierten nach Perameisensäureoxydation praktisch nur noch die R-Zellen (resistant to extraction by performic acid) perjodat-positiv.

Geringere Spezifität bezüglich der Aufoxydation von S-S-Brücken besitzt schwefelsaures Kaliumpermanganat. Neben der Bildung sulfonsaurer Gruppen aus Disulfidbindungen werden im Kohlenhydratanteil enthaltene Glykolgruppen über Carbonyl- zu Carboxylgruppen oxydiert (GOSLAR 1965; HARMS 1965a). Diese relative Unspezifität spielte bei den vorliegenden Untersuchungen keine Rolle, wie der Vergleich von Schnitten zeigt, welche in gleicher Weise mit Alcianblau bei pH 0.2 gefärbt wurden, und die teils mit Perameisensäure, teils mit schwefelsaurem Kaliumpermanganat voroxydiert waren. Hierbei kam es, beurteilt nach Zellform, Granulation u.a. zur Darstellung identischer Elemente. Eine Differenz der dargestellten Zellen in Abhängigkeit von der Voroxydation (Perameisensäure, Kaliumpermanganat) ist auch theoretisch nicht zu erwarten, da bei pH 0.2 praktisch nur die stark elektronegativen Sulfatgruppen, wie sie für die oxydierten Inhaltsstoffe der thyrotropen Zellen charakteristisch sind, dissoziiert vorliegen.

Durch die Bildung neuer, primär nicht vorhandener, stark elektronegativer Gruppen mittels entsprechender Voroxydation neutraler Mucoproteide wird in den thyrotropen Zellen sekundär basophiles bzw. metachromotropes Material erzeugt (ARNOLD 1968).

Diese Deutung des Reaktionsmechanismus ist nicht unbestritten. Der Einwand (HERLANT 1964), daß die Thyrotropen bereits primär saure Gruppen enthielten (DEMINATTI 1962, 1963, 1964: Einbau von Radiosulfat) ist jedoch nicht stichhaltig. Es ist zwar zutreffend, daß sich die thyrotropen Zellen bereits ohne Voroxydation mit Alcianblau färben lassen (HERLANT und RACADOT 1957; RACADOT 1959; HERLANT 1964; PURVES 1966; CARLON 1967). Diese Anfärbung erfolgt jedoch nur bei Anwendung sehr langer Färbezeiten (PURVES 1966). Einen erheblichen Einfluß hat die Art der Fixation, durch die ebenfalls eine primäre Alcianophilie erzeugt werden kann (GRAUMANN und HINRICHSEN 1960). Entscheidend ist jedoch die Tatsache, daß bei sonst gleichartigen Experimentalbedingungen die Alcianophilie nach spezifischer Voroxydation mit Perameisensäure wesentlich stärker ist als am nicht voroxydierten Kontrollpräparat. Wenn diesem färberischen Ergebnis der angenommene Mechanismus einer Aufoxydation von Disulfidbrücken zugrunde gelegt wird, dann steht dies in voller Übereinstimmung mit dem biochemisch festgestellten tatsächlich relativ hohen Gehalt des thyrotropen Hormons an Cystin. Gestützt wird diese Annahme durch analoge Befunde am Hypophysenhinterlappen (Neurosekret; ADAMS und SLOPER 1956), B-Zellen des Pankreas (Insulin; vgl. u.a. SCHIEBLER und SCHIESSLER 1959), Zymogengranula des Pankreas (Chymotrypsinogen und Trypsinogen; GRAUMANN und ARNOLD 1969).

Abgesehen von Fragen wie Art der Fixierung, der Farbstoffkonzentration, der Färbedauer u.a. wäre allerdings noch zu überprüfen, inwieweit die von HERLANT (1964) den Thyrotropen zugeschriebene primäre Basophilie (Färbung mit Alcianblau bei niedrigem pH-Wert ohne Voroxydation; vgl. auch HERLANT und RACADOT 1957; PURVES 1966; CARLON 1967) zusätzlich auf das Vorliegen freier, nicht an Peptid-Bindungen beteiligter, dissoziierter Cystin-Carboxylgruppen zurückzuführen ist. Tatsächlich nimmt die tetravalente Aminosäure Cystin unter allen Aminosäuren dadurch eine einzigartige Stellung ein, als der pK-Wert einer ihrer Carboxylgruppen kleiner als 1 ist. Ursache dafür sind die Disulfidbindungen, welche eine Entladung der Carboxylgruppen auch bei sehr niedrigem pH-Wert verhindern (GREENSTEIN und WINITZ 1961).

Im folgenden sollen jene Färbemethoden, welche der Darstellung thyrotroper Zellen dienen, diskutiert und kritisch bewertet werden.

Aldehydfuchsin (AF): Eine elektive Darstellung der Thyrotropen mit dem ursprünglich als Elastikafarbstoff entwickelten AF (GOMORI 1950), aus der Gruppe der basischen Triphenylmethan-Farbstoffe (HARMS 1965b; PEARSE 1968), gelang HALMI (1950) sowie PURVES und GRIESBACH (1951b,c) an der Rattenhypophyse. Allerdings vermutete HALMI zunächst in den AF-positiven Zellen die Orte der ACTH-Produktion, während er den AF-negativen Zellen die FSH- und TSH-Bildung zuordnete. Diese Ansicht ist von PURVES und GRIESBACH (1951b,c) korrigiert worden.

Ohne Voroxydation ist eine Färbung von Mucoidzellen mit AF nicht möglich (HERLANT 1964; PURVES 1966; eigene Befunde). Nachdem HALMI ursprünglich Lugol'sche Lösung verwendet hatte, ist jetzt überwiegend schwefelsaures Kaliumpermanganat (GABE 1953) als Oxydationsmittel in Gebrauch. Die Affinität des AF zu den voroxydierten Thyrotropen ist auf den bereits erwähnten, relativ hohen Gehalt des thyrotropen Hormons an Disulfidgruppen zu beziehen (PURVES 1966). Die Befunde an anderen Spezies als der zunächst untersuchten Rattenhypophyse zeigten, daß der Grad der induzierten Aldehydfuchsinophilie Artunterschieden unterworfen ist. So werden die Thyrotropen der Rattenhypophyse bei Anwendung der Aldehydfuchsin-Färbung in der Modifikation nach HALMI eindeutig dargestellt (PURVES und GRIESBACH 1951b,c; 1956; SIPERSTEIN et al. 1954), die der Hamsterhypophyse jedoch nicht (SERBER 1958). Bei Anwendung der Modifikation nach GABE (1953) sind jedoch auch beim Goldhamster die Thyrotropen mit AF darstellbar (GIROD et al. 1966; eigene Befunde).

Die ursprünglich angenommene Spezifität des AF für thyrotrope Zellen ist tatsächlich allenfalls eine relative. Je nach Oxydationsdauer werden auch andere Mucoidzelltypen

mit AF färbbar (HERLANT 1964; PURVES 1966). Eine besondere Bedeutung für das färberische Ergebnis kommt der Differenzierung mit Salzsäurealkohol zu (HERLANT 1964). Ein weiterer Nachteil besteht in der stark wechselnden Färbekraft des AF (SIPERSTEIN et al. 1954; eigene Befunde). In den eigenen Untersuchungen hat sich diese ausgeprägte Abhängigkeit von technischen Details bestätigt. Da auch bei Einhaltung der Standardtechnik keine reproduzierbaren Ergebnisse zustande kamen, wurde auf ausgedehntere Untersuchungen mit diesem Farbstoff verzichtet.

Aldehydthionin (AT): Dieser, der Gruppe der basischen Thiazine (HARMS 1965b) angehörige Farbstoff, hat sehr ähnliche färberische Eigenschaften wie Aldehydfuchsin. Bei Arbeiten mit Aldehydfuchsin erweist es sich als nachteilig, daß es nach Fixierung in Sublimat-Dichromhaltigen Fixierungsmitteln (Zenkertyp) neben der Darstellung spezifischer Strukturen auch zu einer diffusen Anfärbung des Hintergrundes kommt. Dieser Nachteil besteht bei Färbung mit AT nicht (PAGET 1959). AT liefert vielmehr sehr klare Bilder mit deutlicher Darstellung spezifischer Strukturen ohne nennenswerte Hintergrundfärbung. Dies gilt allerdings nur für die Färbung mit der frisch bereiteten Farblösung. Benützt man die Farblösung über einen gewissen Zeitraum hinaus (ca. 2 Wochen), so kommt es auch mit AT zu einer immer stärker werdenden Mitfärbung des Hintergrundes. Als nachteilig hat sich bei den eigenen Untersuchungen mit AT die Tatsache erwiesen, daß es trotz Standardtechnik nicht regelmäßig gelang, eine brauchbare Farblösung herzustellen. Nachdem zunächst über eine angeblich elektive Darstellbarkeit der Thyrotropen mit AT nach Voroxydation berichtet worden war (PAGET 1959; PAGET und ECCLESTONE 1960: Ratte und Hund; HALMI und DE GROOTE 1961: Ratte), zeigte sich bald, daß mit dieser Methode doch verschiedene Mucoidzellen erfaßt werden (EZRIN und MURRAY 1963: Mensch). Die Möglichkeit der absolut elektiven Darstellung der Thyrotropen mit AT wird daher mit Recht von HERLANT (1964) und PURVES (1966) bestritten.

Nach PURVES kommt es in jedem Fall auch bei Verdünnung der Farblösung und Verringerung der Oxydationszeit zur Darstellung zweier Typen von Mucoidzellen. Dies entspricht auch den eigenen Befunden, bei welchen mit AT nach Kaliumpermanganatoxydation zwei Zelltypen zur Darstellung kamen, welche sich wesentlich durch ihre unterschiedliche Affinität zu AT auszeichnen. Ohne vorausgehende Oxydation ist eine Darstellung der adenohypophysären Mucoidzellen mit AT nicht möglich (PAGET und ECCLESTONE 1960; HERLANT 1964; PURVES 1966).

ALCIANBLAU (AB): Es handelt sich um einen Farbstoff aus der Reihe der Kupferphthalocyanine, welcher vier positiv geladene Gruppen trägt. Hinsichtlich dieser vier kationischen Gruppen pro Farbstoffmolekül ist AB einzigartig (STEEDMAN 1950; SCOTT et al. 1964). Gemeinsames Kennzeichen aller jener Substrate, die mit AB färbbar sind, ist deren negative Ladung, die auf dem Vorhandensein saurer bzw. elektronegativer Gruppen wie Carboxyl- und Sulfatgruppen, beruht. Entsprechend färbt AB Chondroitinsulfat, Hyaluronsäure, Heparin, DNA und saure Mucopolysaccharide. Die Zahl der gebundenen Farbstoffkationen hängt von der Zahl der dissoziierten anionischen Gruppen und damit vom pH der Farblösung ab (SCOTT et al. 1964). Durch Variation des pH-Wertes konnten Fragen der Spezifität geklärt werden. So fanden SPICER (1960) sowie LEV und SPICER (1964), daß AB bei pH 2 Uronsäuregruppen, bei pH 1 jedoch ausschließlich Sulfonsäure- und Estersulfatgruppen erfaßt.

Die Affinität einer sauren AB-Lösung zu den stark sauren Sulfonsäuregruppen ermöglichte nach Voroxydation mit Perameisensäure den Nachweis des an Cystin reichen Neurosekretes (ADAMS und SLOPER 1955; 1956). ADAMS und SWETTENHAM (1958) sowie ADAMS und PEARSE (1959) benutzten die gleiche Perameisensäure-Alcianblau-Methode an der menschlichen Adenohypophyse mit einer PSL-Gegenfärbung zur Unterscheidung der Mucoidzellen in cystinreiche und cystinarme

Zellgruppen. Die von HERLANT (1960) entwickelte Methode mit Voroxydation durch schwefelsaures Kaliumpermanganat und nachfolgende PSL-Gegenfärbung hat weitgehende Verbreitung bei der Differenzierung der einzelnen adenohypophysären Mucoidzelltypen bei den verschiedenen Arten gefunden. In der adulten Goldhamsterhypophyse sind die Thyrotropen mit AB bei pH 0.2 nach Voroxydation elektiv darstellbar (GIROD, CURE und DUBOIS 1964; 1966). Dies entspricht den eigenen Befunden. Allerdings war in unserem Material die mit AB erfaßte Zellgruppe, beurteilt nach verschiedenen morphologischen und färberischen Kriterien, durchaus inhomogen.

Dichlorpseudoisocyanin: Die Farbstoffgruppe der Pseudoisocyanine war bislang - ohne Voroxydation - zum Nachweis von sauren Mucopolysacchariden (SCHAUER und SCHEIBE 1959), und - nach Voroxydation - zum Nachweis von Insulin (SCHIEBLER und SCHIESSLER 1959) und Neurosekret (STERBA 1961, 1964) verwendet worden. Neuerdings gelang mit ihr auch die Erfassung von Chymotrypsinogen in den Granula der Zellen des exokrinen Pankreas (GRAUMANN und ARNOLD 1969). Die selektive Darstellung der thyrotropen Zellen der Rattenhypophyse mit Dichlorpseudoisocyanin nach Perameisensäure- oder Kaliumpermanganatoxydation wurde erstmals von WOLFF (1965) beschrieben.

Bei genügender Ladungsdichte am Substrat wird Dichlorpseudoisocyanin in reversibel polymerer Form elektroadsorbiert, was eine Verschiebung des Adsorptionsmaximums und somit Metachromasie bewirkt (APPEL und SCHEIBE 1958; SCHAUER und SCHEIBE 1959). Ohne Voroxydation färben sich die thyrotropen Zellen mit Dichlorpseudoisocyanin orthochromatisch. Durch geeignete Oxydationsmittel (Perameisensäure, Kaliumpermanganat) erfolgt eine oxydative Aufspaltung von Disulfidbindungen und deren Überführung in stark elektronegative Sulfonsäuregruppen. Alle erwähnten, mit Pseudoisocyaninen darstellbaren Zellen (mit Ausnahme der bereits ohne Voroxydation saure Gruppen enthaltenden Mucopolysaccharide) enthalten an Disulfidgruppen reiche Proteine. Von besonderem

Vorteil ist die intensiv gelbe Sekundärfluoreszenz des metachromatisch gebundenen Dichlorpseudoisocyanins. Hierdurch ist es möglich, minimale polymerisierte Dichlorpseudoisocyaninmengen bzw. Minimalmengen positiv reagierenden Materials nachzuweisen (STERBA 1964).

Was die von WOLFF angenommene Selektivität dieser Methode für die thyrotropen Zellen betrifft, so gilt auch hier das für die anderen Nachweismethoden Gesagte. In unseren Untersuchungen stellten sich jedenfalls mit der Perameisensäure-Dichlorpseudoisocyanin-Reaktion Zellen dar, welche sich sowohl morphologisch als auch in ihrer Affinität zu Dichlorpseudoisocyanin unterschieden. Inwieweit es sich hierbei um funktionell verschiedene Zelltypen handelt, konnte durch unsere Untersuchungen naturgemäß nicht entschieden werden. Die von WOLFF bei der Ratte nachgewiesene Identität nach Perameisensäureoxydation Alcianblau-positiver und Dichlorpseudoisocyanin-positiver Zellen ist insofern nicht unbedingt beweisend, als auch die Alcianblau-positiven Zellen - jedenfalls in der Hamsterhypophyse - eine morphologisch inhomogene Gruppe darstellen.

Aus dem vorausgegangenen wird ersichtlich, daß es bislang keine streng spezifische Färbung gibt, welche es erlauben würde, die thyrotropen Zellen absolut elektiv darzustellen (RACADOT 1959; HERLANT 1964; PURVES 1966). Neben den Thyrotropen wird gleichzeitig immer auch die Gruppe der FSH-Zellen erfaßt. Durch ihre unterschiedliche Affinität zu den einzelnen Farbstoffen und in Verbindung mit morphologischen Merkmalen ist allerdings in den meisten Fällen eine eindeutige Unterscheidung zwischen diesen beiden Mucoidzelltypen möglich.

B. Funktionelle Zusammenhänge

Aus einer ganzen Reihe experimenteller Daten geht eindeutig hervor, daß bereits die fetale Adenohypophyse eine Wirkung auf die ihr untergeordneten endokrinen Organe entfaltet. Dies betrifft vornehmlich die thyrotrope und adrenocorticotrope Partialfunktion des Hypophysenvorderlappens. Auch eine STH-Aktivität gilt als gesichert.

Untersuchungen zur gonadotropen Aktivität der fetalen Hypophyse brachten unterschiedliche Ergebnisse. So führt die Ausschaltung der fetalen Hypophyse durch hochdosierte Röntgenstrahlen bei Mäusen (RAYNAUD und FRILLEY 1947a,b 1949a,b; RAYNAUD 1959) zu keinen auffallenden Anomalien in der Entwicklung der Sexualorgane. Andererseits konnte JOST (1947, 1948, 1966) nach Dekapitation von Kaninchenfeten, welche vor Beginn der Differenzierung der Sexualorgane vorgenommen wurde, eine anomale Entwicklung des Genitalapparates nachweisen. Die dabei feststellbaren Veränderungen ließen sich durch die Gabe von Gonadotropinen an die dekapitierten Feten verhindern. Ähnlich unterschiedlich verliefen Versuche hormonhaltige Fraktionen mit gonadotroper Wirksamkeit aus der fetalen Adenohypophyse zu eliminieren. Dies gelang bei Feten von Mensch (SIEGMUND und MAHNERT 1928), Schwein (SMITH und DORTZBACH 1929) sowie Pferd (HELLBAUM 1935) - allerdings zu einem Zeitpunkt, an welchem die Sexualorgane bereits voll entwickelt vorlagen (JOST 1966) - während in den Hypophysen von Rattenfeten Gonadotropine nicht nachweisbar waren (CONTOPOULOS und SIMPSON 1957). Zur hormonellen Aktivität bei Feten siehe u.a. CONTOPOULOS und SIMPSON (1957); GRAUMANN (1964); JOST (1965, 1966); WELLS (1965); AMOROSO und PORTER (1966).

Bei der Untersuchung der hormonellen Aktivität des fetalen Hypophysenvorderlappens hat sich - neben der Ausschaltung der Hypophysenanlage durch Röntgenstrahlen und der Isolierung hormonal aktiver Faktoren aus der fetalen Drüse - die Methode der Dekapitation in utero (WELLS 1947; JOST 1947) als besonders wertvoll erwiesen.

Von verschiedenen Untersuchern ist die funktionsspezifische Differenzierung bestimmter Organe (Genitalapparat, Schilddrüse) im Zusammenhang mit der zellulären Differenzierung des fetalen HVL mittels der PSL-Reaktion untersucht worden (JOST und DANYSZ 1952: Kaninchen; JOST und GONSE 1953: Kaninchen; JOST und TAVERNIER 1956: Ratte; SAXEN 1958:

Kaulquappe; PHILLIPS 1962: Hühnchen).
Vergleicht man die vorliegenden Untersuchungen, so fällt auf, daß dabei das fetale perjodatpositive Material kaum je auf seine Glykogennatur untersucht wurde. Von CLAUSS (1962) und GRAUMANN (1964) ist die Bedeutung dieser Tatsache ausführlich diskutiert worden. Vielmehr wird das Auftreten und plötzliche Verschwinden des perjodatreaktiven Materials direkt auf die beginnende gonadotrope und thyrotrope Hormonproduktion bzw. die Freisetzung dieser Hormone aus der fetalen Adenohypophyse bezogen. Die Gleichsetzung PSL-positiven Materials im fetalen HVL mit hypophysären Mucoidhormonen entbehrt aber ohne Kontrolle durch einen Diastase-Verdauungstest jeder Grundlage. Die eigenen Untersuchungen zeigen sehr klar den außerordentlichen Glykogenreichtum der fetalen Adenohypophyse und bestätigen somit die Befunde von CLAUSS (1962). Tatsächlich handelt es sich bei dem beschriebenen perjodatreaktiven Material zweifellos größtenteils um Glykogen, wie aus den Beschreibungen und den beigefügten Abbildungen klar hervorgeht. Typisch für das Glykogen ist übrigens gerade jenes als Hormonausschüttung aus Mucoidzellen gedeutete plötzliche Verschwinden des perjodatpositiven Materials. Der Zusammenhang zwischen Glykogenverlust in einer bestimmten Entwicklungsphase und funktionsspezifischer Differenzierung ist von CLAUSS (1962) postuliert und neuerdings auch mit definierten Stoffwechselprozessen in Zusammenhang gebracht worden (SASSE 1968).
Von JOST und DANYSZ (1952) ist zwar das PSL-positive Material auf seine Resistenz gegenüber Diastase geprüft worden, aus dem Verschwinden dieses Materials nach Diastasebehandlung zogen diese Autoren aber eigenartigerweise den Schluß, daß es sich hierbei um Glykoproteine handelt, eine Schlußfolgerung, welche im Widerspruch zu den Vorstellungen über die Wirkungsspezifität der Diastase steht.

1. Die Beziehung Adenohypophyse-Schilddrüse beim Feten

Die morphologische Umgestaltung der Schilddrüsenanlage in das voll ausdifferenzierte funktionstüchtige Organ wird als Folge der adenohypophysären TSH-Aktivität betrachtet. Allerdings findet auch bei Abwesenheit des HVL eine gewisse morphologische (Kolloid- und Follikelbildung) und funktionelle (Jodspeicherung, Thyroxinsynthese) Differenzierung des fetalen Schilddrüsengewebes statt. Diese Entwicklung verläuft allerdings verzögert und erreicht nicht das normale physiologische Niveau.

Aus der Fülle der vorliegenden Befunde sollen einige typische kurz dargestellt werden:

FOOTE und FOOTE (1949) dekapitierten Goldhamsterfeten am 12. Tag und untersuchten die Schilddrüsen am 16. Tag. Bei den Kontrolltieren nahm während dieses 4tägigen Zeitraumes das Schilddrüsenvolumen um 200 % zu, während es bei den dekapitierten - d.h. hypophysenlosen - Feten um 18 % abnahm; letztere zeigten weniger Follikel und interfollikuläre Zellen. JOST (1953) konnte an hypophysektomierten Kaninchenfeten nachweisen, daß die Entfernung der Hypophyse zu einer verzögerten morphologischen und funktionellen Differenzierung führt, diese Differenzierung jedoch nicht vollständig blockiert. Die Schilddrüsen dekapitierter Kaninchenfeten konzentrieren weniger radioaktiv markiertes Jod und setzen weniger Thyroxin frei als die nicht dekapitierten Kontrollfeten des gleichen Wurfes (JOST, MOREL und MAROIS 1949, 1952). Bei Rattenfeten führt die subtotale Dekapitation zu einer Verzögerung des Schilddrüsenwachstums (SETHRE und WELLS 1951; HWANG und WELLS 1959a,b; WELLS 1965). In den Untersuchungen von JOST und WELLS zeigte sich, daß die Verzögerung der morphologischen und funktionellen Entwicklung durch Verabreichung von Thyrotropin an die hypophysektomierten Feten verhindert werden kann.

Aus diesen und sehr vielen anderen experimentellen Daten geht eindeutig hervor:

a) Das System Adenohypophyse-Schilddrüse funktioniert bereits pränatal.
b) Die fetale Schilddrüse ist bis zu einem gewissen Grad zu einer autonomen, d.h. von der Funktion des HVL unabhängigen Entwicklung fähig. Diese Entwicklung erreicht jedoch nicht das normale physiologische Niveau,

sondern führt nur zu einer Basisfunktion, d.h. die Schilddrüsen hypophysektomierter Feten besitzen weniger Follikel und Kolloid, speichern weniger Jod und synthetisieren geringere Thyroxinmengen.

c) Zur Erreichung einer normalen morphologischen und funktionellen Differenzierung ist die intakte Beziehung zum HVL unerläßlich.

Eine weitere Möglichkeit des Nachweises einer bereits pränatal wirksamen thyrotropen Aktivität besteht in der Extraktion hormonal aktiver Faktoren aus der fetalen Adenohypophyse. So konnten bereits RUMPF und SMITH (1926) einen thyrotropen Faktor aus der Hypophyse von Schweinefeten mit einer Scheitel-Steißlänge von 26 cm isolieren. Andererseits fanden sie Follikel und Kolloid in den Schilddrüsenanlagen bei Schweinefeten von 9 cm Länge. Die Diskrepanz zwischen dem frühen Auftreten von Follikeln und Kolloid und dem relativ späten Nachweis eines thyrotropen Faktors wird von RUMPF und SMITH mit dem Hinweis erklärt, daß der Fetus mit dem entsprechenden thyrotropen Faktor von der Mutter mitversorgt wird. Diese Erklärung ist nach neueren Untersuchungen nicht aufrechtzuerhalten. Nach WATERMAN und GORBMAN (1956), JOST (1966) sowie AMOROSO und PORTER (1966) findet ein diaplazentarer Übertritt von TSH vom mütterlichen auf den kindlichen Organismus nicht statt. Wahrscheinlich ist die von ihnen beobachtete zeitliche Differenz auf das relativ grobe Nachweisverfahren für Thyrotropin (Testung an hypophysektomierten Kaulquappen) zurückzuführen. Eine thyrotrope Aktivität konnte auch in den Hypophysen von 19 Tage alten Rattenfeten nachgewiesen werden (CONTOPOULOS und SIMPSON 1957).

2. Funktionsbeginn der fetalen Schilddrüse

Als Funktionsbeginn der Schilddrüse wird gewöhnlich das Auftreten von Follikeln und Kolloid angesehen (JOST 1966). Sensibler als diese morphologischen Kriterien sollen - für die zeitliche Fixierung des Beginns einer spezifischen Aktivität des fetalen Schilddrüsenparenchyms - der autoradiographische Nachweis einer Jodspeicherung und der Nachweis der Freisetzung organisch gebundenen Jods sein (GORBMAN und BERN 1962; WATERMAN und GORBMAN 1956). GELOSO (1961) konnte erstmals beim 17 1/2 Tage alten Rattenfetus eine Jodanreicherung und die Synthese von Jodthyrosin und Thyroxin nachweisen. Zum gleichen Zeitpunkt konnte im Drüsenparenchym

erstmals eine Follikel- und Kolloidbildung beobachtet werden (MITSKEVICH 1958; FOURNIER 1958; NOUMURA 1959, zit. nach GELOSO 1961; SHEPHARD 1965). In den eigenen Untersuchungen am Goldhamster kam die Gleichzeitigkeit des Auftretens thyrotroper Zellen im HVL und der beginnenden Follikel- und Kolloidbildung in der fetalen Schilddrüse deutlich zum Ausdruck. Diese Befunde stehen dabei in guter Übereinstimmung mit den Ergebnissen von SASSE (1968), ebenfalls am Goldhamster, welcher zum Zeitpunkt der beginnenden Follikel- und Kolloidbildung perjodatreaktive Zellen mit diastaseresistentem Material im HVL nachweisen konnte. Auch bei niederen Wirbeltieren wurde der enge zeitliche Zusammenhang zwischen beginnender Kolloidbildung und Jodspeicherung in der Schilddrüse und dem ersten Erscheinen PSL-positiven Materials im HVL beobachtet (SAXEN 1958: Xenopus laevis).

Von anderen Untersuchern wurde vermutet, daß die Schilddrüsenanlage bereits Jod konzentriert und Thyroxin synthetisiert, bevor ausdifferenzierte Follikel in der Schilddrüse zu erkennen sind (WATERMAN und GORBMAN 1956; JOST 1966). So fand WATERMAN und GORBMAN (1956) eine beginnende Jodkonzentration beim 15 Tage alten Kaninchenfeten. Ein bis zwei Tage später erschienen die ersten Kolloid enthaltenden Follikel.

In diesem Zusammenhang muß jedoch auf folgendes hingewiesen werden: Es ist sicher nicht unwesentlich, mit welchen histologisch-histochemischen Verfahren die fetalen Schilddrüsen untersucht werden. Eine einfache Hämatoxylin-Eosin (HE) Übersichtsfärbung, wie sie etwa von WATERMAN und GORBMAN verwendet wurde, ist unzureichend, um den Zeitpunkt einer beginnenden Kolloidproduktion zu bestimmen bzw. um Aussagen über den Funktionsbeginn der Schilddrüse, wie er sich anhand von Follikeldifferenzierung und Kolloidbildung repräsentiert, zu machen. Eigene Untersuchungen haben dies sehr klar gezeigt. So sind auf dem HE-Bild der fetalen Hamsterschilddrüse (-13d 17h) außer der Auflockerung und

Vaskularisierung des Drüsenparenchyms morphologische Zeichen einer beginnenden Schilddrüsenaktivität nicht zu erkennen. Weitergehende Information liefert die PSL-Reaktion. Hier ist deutlich die beginnende Kolloidbildung und die Umgestaltung des strangförmigen Epithels in Follikel zu erkennen. Es erscheint daher als sehr wahrscheinlich, daß auch beim Kaninchenfetus wie beim Rattenfetus (GELOSO 1961) - eine adäquate Technik vorausgesetzt (PSL-Reaktion) - Jodspeicherung und Kolloidbildung etwa zum gleichen Zeitpunkt einsetzen, d.h. die beginnende Follikel- und Kolloidbildung ist ein ausreichendes Kriterium zur zeitlichen Fixierung des Beginns einer fetalen Schilddrüsenaktivität.

3. Die Bedeutung von TSH für die Morphogenese und Funktionsentwicklung der fetalen Schilddrüse

In der Entwicklung der Schilddrüse können zwei Phasen unterschieden werden (SHEPHARD 1965; SZENTAGOTHAI et al. 1968):

a) eine TSH-unabhängige Phase der Frühentwicklung. Diese umfaßt die Anlage der Schilddrüse durch Evagination aus den ventralen Abschnitten des Kiemendarmes, die Ablösung dieser Anlage vom Kiemendarmboden mit der Ausbildung des ductus thyroglossus und ihren allmählichen Descensus. Kennzeichen dieser Frühphase ist der zunächst beträchtliche Glykogengehalt der Schilddrüsenanlage und deren hohe Proliferationsrate. Nach SASSE (1968) verläuft diese Frühentwicklung der Schilddrüse beim Goldhamster etwa vom 9. bis zum 14. Tag.

b) eine TSH-abhängige funktionsspezifische Differenzierungsphase. Die eigenen Befunde zeigen deutlich den zeitlichen Zusammenhang zwischen dem thyrotropen Funktionsbeginn im HVL und der beginnenden Kolloid- und Follikelbildung in der fetalen Schilddrüse beim Hamsterfetus am 14. Tag. Dieser Zeitpunkt steht in guter Übereinstimmung mit den Befunden von SASSE (1968).

SASSE konnte weiterhin zeigen, wie es etwa zum selben Zeitpunkt zu einem plötzlichen Anstieg der Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Aktivität und der cytoplasmatischen RNS auf maximale Werte in den Schilddrüsenepithelien kommt. Es erhebt sich die Frage, inwieweit diese der beginnenden Kolloidbildung zu Grunde liegenden und den thyroidealen Funktionsbeginn signalisierenden Prozesse (plötzlicher Anstieg der G-6-P-DH; hohe RNS-Konzentration; beginnende Kolloidproduktion) im Schilddrüsenepithel autonom oder in Abhängigkeit von TSH ablaufen.

Nach Ergebnissen verschiedener Untersucher bewirkt TSH eine Umwandlung des glatten, agranulären in das rauhe, granuläre d.h. mit Ribosomen besetzte endoplasmatische Retikulum (SHEPHARD 1965; SZENTAGOTHAI et al. 1968). Die Schilddrüsenepithelien dekapitierter Hühnchenembryonen zeigen auf allen Entwicklungsstadien ein nur spärlich entwickeltes endoplasmatisches Retikulum. Das gleiche gilt für die Schilddrüsenepithelien normaler Embryonen während der frühen Organogenese. Bei letzteren kommt es jedoch am 11. Tag zu einer rapiden Zunahme dieser Strukturen, d.h. zu genau dem gleichen Zeitpunkt, an dem die TSH-Produktion in der fetalen Hypophyse und die Jodspeicherung in der Schilddrüse beginnt. Wird andererseits dekapitierten Embryonen TSH injiziert, so kommt es schon nach wenigen Stunden zu einer beträchtlichen Zunahme des endoplasmatischen Retikulums (SZENTAGOTHAI et al. 1968). Diese Befunde unterstreichen also die Bedeutung des thyrotropen Hormons für die Synthese der Ribonucleotide, wie sie zum Zeitpunkt des Funktionsbeginns in hoher Konzentration in den fetalen Schilddrüsenepithelien vorliegen. Wesentlicher Mechanismus scheint dabei die durch TSH bewirkte Funktionsumstellung von der Phase reiner Proliferation auf Entwicklung der spezifischen Schilddrüsenfunktion d.h. der thyroidealen Hormonsynthese zu sein (SZENTAGOTHAI et al. 1968). Entsprechend fanden STRAZNICKY und MESS (1967, zit. nach SZENTAGOTHAI et al. (1968) zum Zeitpunkt der beginnenden

TSH-Produktion am 11. Tag bei Hühnchenembryonen einen steilen Abfall der Zahl mit ^{3}H-Thymidin markierter Kerne in den Schilddrüsenepithelien, während bei den dekapitierten Embryonen ein konstanter, nur sehr allmählicher Abfall zu beobachten war. Umgekehrt verursacht eine einzige TSH-Injektion bei den dekapitierten Tieren den gleichen steilen Abfall wie er bei den normalen Embryonen am 11. Tag beobachtet wird. Die Bedeutung der zum gleichen Zeitpunkt eine hohe Aktivität aufweisenden G-6-P-DH liegt in der Bereitstellung der für die Nucleinsäuresynthese notwendigen Pentosen über den Pentose-Phosphat-Cyclus (SASSE 1968). Die plötzliche Steigerung der Aktivitätsrate der G-6-P-DH beruht möglicherweise auf der zum gleichen Zeitpunkt einsetzenden thyrotropen Aktivität des HVL. Hierauf weist jedenfalls die in vitro an Schilddrüsengewebsschnitten beobachtete spezifische Stimulierung des Pentose-Phosphat-Cyclus durch TSH bzw. die Beschleunigung der Glucoseoxydation über den Pentose-Phosphat-Cyclus nach TSH-Zusatz hin (CONDLIFFE und ROBBINS 1967). Es wird angenommen, daß alle weiteren durch TSH in den Schilddrüsenepithelien bewirkten Stoffwechseleffekte als Folge der gesteigerten Produktion von TPNH, welches als reduzierendes Agens in zahlreichen synthetischen Systemen eine unentbehrliche Rolle spielt, angesehen werden können (FIELD et al. 1959, zit. nach HOLLMAN 1960).

Eine weitere interessante Frage ist die nach dem direkten Zusammenhang zwischen beginnender TSH-Sekretion und der etwa um den gleichen Zeitpunkt einsetzenden auffallenden morphologischen Umgestaltung des Schilddrüsenparenchyms (Epithelaussprossung, Vaskularisierung, Auflockerung). Nach CONDLIFFE und ROBBINS (1967) besitzt Thyrotropin neben seiner Wirkung auf die verschiedenen Schritte bei der Synthese des Schilddrüsenhormons einen kontrollierenden Effekt auf Größe und Anzahl der Schilddrüsenepithelien und auf die Vaskularisierung des Schilddrüsengewebes. So ist bereits eine Minute nach intravenöser TSH-Injektion eine Steigerung der Schilddrüsendurchblutung nachweisbar (BATES und CONDLIFFE 1966).

Die Erhöhung des Blutdurchflußvolumens in der fetalen Schilddrüse als Ausdruck der plötzlichen Zunahme der Vaskularisation bedeutet über die dadurch vermehrt anflutenden Nährstoffe eine erhebliche Steigerung der Stoffwechselaktivität.

Inwieweit die bei in vivo und in vitro Untersuchungen gefundenen TSH-Wirkungen auf die Verhältnisse beim Fetus übertragbar sind und eine Erklärung verschiedener morphologischer und histochemischer Phänomene erlauben, ist schwer zu entscheiden. Ein Vergleich bietet sich jedoch an.

4. Die thyrotropen Zellen in der fetalen Adenohypophyse

Untersuchungen, welche speziell die Darstellung der morphologischen Äquivalente der beschriebenen thyrotropen Aktivität in der fetalen und postpartal unreifen Adenohypophyse des Goldhamsters betreffen, liegen nur spärlich vor.

KROL (1949) untersuchte Hamsterhypophysen vom Stadium -11d 19h bis 1 Jahr post partum mit einer modifizierten Mallorytechnik. Bei den pränatalen Stadien war eine Zelldifferenzierung im HVL nicht möglich. Die Einteilung der hypophysären Zellen erfolgte vom 6. Tag p.p. an in Acidophile, Basophile und Chromophobe. HANKE (1950) sowie SPAGNOLI und CHARIPPER (1955) untersuchten unter Verwendung einer Trichromtechnik den Alterungsprozeß an postpartalen Hamsterhypophysen, wobei sie bestimmte Änderungen in der Zahl der Acidophilen, Basophilen und Chromophoben feststellten.

Die Anwendung der Aldehydfuchsinfärbung bei der Untersuchung der fetalen und unmittelbar postpartalen Rattenhypophyse durch PHILLIPS und PIIP (1956; 1957) sowie PHILLIPS und SCHMIDT (1958) ist von CLAUSS (1962) ausführlich diskutiert worden. Diese Autoren hatten die Aldehydfuchsinophilie bestimmter Zellen des fetalen HVL direkt mit einer Thyrotropinbildung in Beziehung gesetzt. CLAUSS konnte dagegen nachweisen, daß in der fetalen Goldhamsterhypophyse

Aldehydfuchsin-positiv reagierende Zellen bereits vor dem Einsetzen der Mucoidproduktion nachweisbar sind und in ihrer lokalisatorischen Verteilung den glykogenreichen Arealen entsprechen. Dies gilt nach CLAUSS auch für die Befunde von PHILLIPS und SCHMIDT an der fetalen Rattenhypophyse. Ferner konnte nachgewiesen werden, daß nach Diastasebehandlung der Schnitte das AF-positive Material verschwand. Aus diesen Befunden und der theoretischen Überlegung, daß durch die der Aldehydfuchsinfärbung vorausgehende Oxydation mit schwefelsaurem Kaliumpermanganat am Glykogenmolekül Aldehyd- und Carboxylgruppen gebildet werden können, an welche sich das basische Aldehydfuchsin anlagern kann, zog CLAUSS den Schluß, daß das in der fetalen Hypophyse vorkommende Aldehydfuchsin-positive Material zumindest eng mit dem Hypophysenglykogen verknüpft, wenn nicht gar mit ihm identisch ist. In unseren eigenen Untersuchungen gelang eine Darstellung positiv reagierender Zellen mit Aldehydfuchsin in der fetalen Hypophyse nicht.

Untersuchungen fetaler Adenohypophysen mit Alcianblau und Dichlorpseudoisocyanin nach Voroxydation der Schnitte mit Perameisensäure oder Kaliumpermanganat sind bisher nicht bekannt geworden. Hingegen liegen Untersuchungen mit der Kaliumpermanganat-Alcianblau (pH 0.2)-Technik an postpartalen unreifen Adenohypophysen von Hamster (GIROD, CURE und DUBOIS 1966) und Hund (CARLON 1967) vor.

GIROD et al. (1966) konnten mit dieser Methode im HVL des unreifen Goldhamsters keine gonadotropen FSH-Zellen nachweisen. Dies entspricht auch unseren eigenen Befunden während des Beobachtungszeitraumes Neonatus bis 14 Tage p.p. Diese Zellen entwickeln sich vielmehr erst allmählich parallel zur Entwicklung der Spermiogenese bzw. der Follikelreifung (GIROD et al. 1966). Da neben den thyrotropen Zellen nur noch die gonadotropen FSH-Zellen eine - wenn auch schwache - positive Reaktion mit Alcianblau zeigen, ist das

Fehlen dieser Zellen in der postpartalen unreifen Hamsterhypophyse ein wesentlicher Beweis dafür, daß es sich bei den von uns in der fetalen Hypophyse nachgewiesenen Zellen nur um thyrotrope Zellen handeln kann. In gleicher Weise sind nach CARLON (1967) aus der Gruppe der adenohypophysären Mucoidzellen bei 8 Tage alten Hunden allein die Thyrotropen nachweisbar. Erst ab etwa der 6. Woche sind gonadotrope Zellen zu identifizieren.

Bei den von CLAUSS (1962), GRAUMANN und CLAUSS (1962), GRAUMANN (1964) sowie SASSE (1968) im fetalen HVL des Goldhamsters am Beginn der Differenzierungsphase zunächst ohne weitere Spezifizierung allein mit der PSL-Methode nachgewiesenen Mucoidzellen dürfte es sich um thyrotrope Zellen handeln. Hinweisend hierfür ist:

1. Im HVL unreifer Tiere ist es nicht möglich, gonadotrope Mucoidzellen nachzuweisen. Die mit bestimmten Techniken darstellbaren Mucoidzellen gehören nach ihrem morphologischen und färberischen Verhalten zur Gruppe der Thyrotropen (GIROD, CURE und DUBOIS 1966: Goldhamster; CARLON 1967: Hund).

2. Aus den fetalen Hypophysen von Ratten konnte nur Thyrotropin, nicht dagegen Fraktionen mit gonadotroper Wirkung isoliert werden (CONTOPOULOS und SIMPSON 1959).

3. Bei Ratten und Mäusen führt die "Hypophysektomie" durch partielle Dekapitation (RAYNAUD 1959; WELLS 1959) zu keinen signifikanten Änderungen in der Entwicklung der Sexualorgane, während es zu auffälligen morphologischen Veränderungen in der sich entwickelnden Schilddrüse kommt, d.h. bereits die fetale Adenohypophyse entfaltet eine thyrotrope Aktivität. Über eine fetale gonadotrope Aktivität herrscht hingegen noch Unklarheit.

V. ZUSAMMENFASSUNG

An Hand von 59 Schnittserien wurde die Entwicklung der thyrotropen Zellen in der Adenohypophyse des Goldhamsters untersucht. Zur Klärung der Frage, inwieweit zwischen dem Beginn der thyrotropen Aktivität und der Funktionsaufnahme der fetalen Schilddrüse ein zeitlicher Zusammenhang besteht, wurden die fetalen Schilddrüsen in die histologische Untersuchung einbezogen. Der Beschreibung und Auswertung zugrunde gelegt wurden in erster Linie Präparate, die - nach Aufoxydation der für das thyrotrope Hormon charakteristisch zahlreichen Cystingruppen - mit Alcianblau (pH 0.2) und Dichlorpseudoisocyanin gefärbt worden waren.

Thyrotrope Zellen konnten in der fetalen Goldhamsterhypophyse erstmals am 14. Tag (untersuchtes Stadium: -13d 17h) nachgewiesen werden. Es handelt sich hierbei um große, längsoval-birnenförmige bis polygonale Zellen, welche häufig über einen sockelartig ausgezogenen Zellfortsatz mit der Kapillarwand in Kontakt treten. Das positiv reagierende granuläre Material ist besonders in der Zellperipherie konzentriert, wodurch es zu der charakteristischen scharfen Konturierung dieser Zellen kommt.

Zum selben Zeitpunkt zeigt die fetale Schilddrüsenanlage die ersten Zeichen des spezifischen Funktionsbeginns (Kolloid- und Follikelbildung).

Während der weiteren Entwicklung nimmt die Zahl der thyrotropen Zellen relativ zur Volumenzunahme des Hypophysenvorderlappens stetig zu. Zellform und -größe, sowie Art der Granulation bleiben dabei nahezu unverändert. Am Ende des untersuchten Zeitraums (Stadium: +14 Tage post partum) waren eindeutig als gonadotrop zu charakterisierende Zellen noch nicht nachweisbar.

Die Spezifität der zur Identifizierung der Thyrotropen herangezogenen Methoden wird erörtert. Die Bedeutung der thyrotropen Aktivität der fetalen Adenohypophyse für die morphologische und funktionelle Entwicklung der Schilddrüse wird diskutiert.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

ADAMS, C.W.M. and A.G.E. PEARSE: Classification of the mucoid (basophil) cells in the normal and pathological human adenohypophysis.
J. Endocrin. 18, 147 - 153 (1959).

ADAMS, C.W.M. and J.C. SLOPER: Technique for demonstrating neurosecretory material in the human hypothalamus.
Lancet 1, 651 (1955).

ADAMS, C.W.M. and J.C. SLOPER: The hypothalamic elaboration of pituitary principles in man, the rat and dog. Histochemical evidence derived from a performic acid-Alcian blue reaction for cystine.
J. Endocrin. 13, 221 - 228 (1956).

ADAMS, C.W.M. and K.V. SWETTENHAM: The histochemical identification of two types of basophil cell in the normal human adenohypophysis.
J. Path. Bact. 75, 95 - 103 (1958).

AMOROSO, E.C. and D.G. PORTER: Anterior pituitary function in pregnancy.
In: G.W. HARRIS and B.T. DONOVAN, The Pituitary Gland. Vol. 2, pp. 364 - 411.
London: Butterworth 1966.

APPEL, W. und G. SCHEIBE: Über die Bildung reversibler Polymerisate des Pseudoisocyanins durch polare kettenförmige Hochpolymere (Heparin).
Z. Naturforsch. 13, 359 - 364 (1958).

ARNOLD, M.: Histochemie. Einführung in Grundlagen und Prinzipien der Methoden.
Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1968.

BARKA, T. and P.J. ANDERSON: Histochemistry. Theory, Practice and Bibliography.
New York-Evanston-London: Hoeber 1963.

BATES. R.W. and P.G. CONDLIFFE: The physiology and chemistry of thyroid stimulation.
In: G.W. HARRIS and B.T. DONOVAN, The Pituitary Gland. Vol. 1, pp. 374 - 410.
London: Butterworth 1966.

CARLON, N.: Cytologie du lobe antérieur de l'hypophyse du chien.
Z. Zellforsch. 78, 76 - 91 (1967).

CATCHPOLE, H.R.: Distribution of glycoprotein hormones in the anterior pituitary gland of the rat.
J. Endocrin. 6, 218 - 225 (1949).

CLAUSS, W.: Beitrag zur Kenntnis der pränatalen Funktionsentwicklung der Adenohypophyse.
Z. mikr.-anat. Forsch. 68, 513 - 539 (1963).

CONDLIFFE, P.G. and J. ROBBINS: Pituitary thyroid-stimulating hormone and other thyroid stimulating substances.
In: C.H. GRAY and A.L. BACHARACH, Hormones in Blood. Vol. 1, pp. 334 - 376.
London and New York: Academic Press 1967.

CONTOPOULOS, A.N. and M.E. SIMPSON: Presence of trophic hormons in foetal rat hypophysis.
Fed. Proc. 16, No. 103 (1957).

DEMINATTI, M.: Etude comparative histo-autoradiographique et histochimique de la préhypophyse après administration de $^{35}SO_4Na_2$ chez le cobaye, le souris et carassius auratus.
Path. Biol. 10, 425 - 428 (1962).

DEMINATTI, M.: Recherches sur le test histochimique de la methylation appliquée à l'étude de la préhypophyse chez carassius auratus.
C.R. Acad. Sc. 256, 4987 - 4990 (1963).

DEMINATTI, M.: An autoradiographic study of the hypophysis of carassius auratus by administration of $Na_2S^{35}O_4$ after treatment with thiourea or thyroxine.
J. Histochem. Cytochem. 12, 215 (1964).

ELFTMAN, A.: Origin of thyroidectomy cells.
Anat. Rec. 131, 119 - 127 (1958).

EZRIN, C. and S. MURRAY: The cells of the human adenohypophysis in pregnancy, thyroid disease and adrenal cortical disorders.
Coll. Int. C. N. R. S. No. 128, 1 - 12 (1963).

FIELD, J.B., I. PASTAN, P. JOHNSON and B. HERRING: In vitro stimulation of the hexose monophosphate pathway in thyroid by thyroid stimulating hormone.
Biochem. Biophys. Res. Comm. 1, 284 - 287 (1959).

FOOTE, C.F. and F.M. FOOTE: Changes in the thyroid gland of hamster embryos hypophysectomized by decapitation.
Anat. Rec. 105, 559 - 560 (1949).

FOURNIER, C.: Diplôme d'Etudes Supérieures, 1958, Paris.

FRAENKEL-CONRAT, H.: Chemistry of Proteins.
In: M. FLORKIN and H.E. STOTZ, Comprehensive Biochemistry. Vol. 7. Proteins (Part 1) pp. 56 - 106.
Amsterdam. London. New York: Elsevier Publishing Company 1963.

GABE, M.: Sur quelques applications de la coloration par la fuchsine-paraldéhyde.
Bull. Micr. appl. 3, 153 - 162 (1953).

GABE, M.: Techniques cytologiques et histochimiques appliquées à l'adenohypophyse.
Biol. Med. (Paris), 51, 158 - 165 (1962).

GELOSO, J.P.: Date de l'entrée en fonction de la thyroide chez le foetus de Rat.
C. R. Soc. Biol. 155, 1239 - 1244 (1961).

GIROD, C.: Contribution à l'étude de la cytologie du lobe antérieur de l'hypophyse.
Rev. Lyon. Méd. 15, 91 - 125 (1966).

GIROD, C. et M. CURE: Identification expérimentale des cellules thyréotropes antéhypophysaire chez le Hamster doré (Mesocricetus auratus Waterh.).
C. R. Acad. Sc. 260, 4624 - 4626 (1965).

GIROD, C. et M. CURE et P. DUBOIS: Les types cellulaires chromophiles de la pars distalis de l'hypophyse chez le Hamster doré (Mesocricetus auratus Waterh.).
C. R. Acad. Sc. 258, 6244 - 6247 (1964).

GIROD, C. et M. CURE et P. DUBOIS: Un exemple d'analyse morphologique et histophysiologique du lobe antérieur de l'hypophyse: recherches personnelles chez le Hamster doré.
Rev. Lyon. Méd. 15, 127 - 140 (1966).

GOMORI, G.: Aldehydfuchsin: a new stain for elastic tissue.
Amer. J. clin. Path. 20, 665 - 666 (1950).

GORBMAN, A. and H.A. BERN: A textbook of comparative endocrinology, pp. 99 - 172.
New York-London: John Wiley and Sons 1962.

GOSLAR, H.G.: Die PAS-Reaktion und Differenzierungen.
In: Histochemische Methodik des Nachweises von Polysaccharidkomponenten in Schleimstoffen und Grundsubstanzen.
Acta histochemica Suppl. 5, 72 - 109 (1965).

GRAUMANN, W.: Zur Standardisierung des Schiffschen Reagens.
Z. wiss. Mikrosk. 61, 225 - 226 (1953).

GRAUMANN, W.: Ergebnisse der Polysaccharidhistochemie: Mensch und Säugetiere.
In: W. GRAUMANN und K. NEUMANN, Handbuch der Histochemie, Bd II/2.
Stuttgart: Gustav Fischer 1964.

GRAUMANN, W. und M. ARNOLD: Färberische Darstellung der Zymogengranula des Pankreas aufgrund ihres Gehaltes an Chymotrypsinogen.
Histochemie 20, 355 - 362 (1969).

GRAUMANN, W. und W. CLAUSS: Weitere Untersuchungen zur Spezifität der histochemischen Polysaccharid-Eisenreaktion.
Acta histochemica 6, 1 - 7 (1958).

GRAUMANN, W. und W. CLAUSS: Untersuchungen zum cytochemischen Glykogennachweis. III. Mitt. Versuche zum Diastasetest.
Histochemie 1, 241 - 246 (1959).

GRAUMANN, W. und W. CLAUSS: Untersuchungen zur funktionellen Differenzierung der fetalen Hypophyse.
Verh. Anat. Ges. 57, Vers. (Hamburg), 128 - 131 (1961).

GRAUMANN, W. und K. HINRICHSEN: Über die Basophilie der cyanophilen Zellen der Hypophyse.
Z. Zellforsch. 52, 328 - 345 (1960).

GREENSTEIN, J.P. and M. WINITZ: Apparent dissociation constants of cystine and peptides of cystine.
In: Chemistry of the Amino Acids. Vol. 1. pp. 488 et 506 - 509. New York-London: John Wiley and Sons 1961.

HALMI, N.S.: Two types of basophils in the anterior pituitary of the rat and their respective cytophysiological significance.
Endocrinology 47, 289 - 299 (1950).

HALMI, N.S.: Some unsolved problems of anterior pituitary histophysiology.
Coll. Int. C. N. R. S. No 128, 1 - 9 (1963).

HALMI, N.S. and J.W. de GROOTE: Remarks concerning two types of basophil cells in the human adenohypophysis.
J. clin. Endocrin. 21, 732 - 735 (1961).

HANKE, H.H.: Study of the normal ageing process in the golden hamster (cricetus auratus) with special reference to histological changes in the pituitary and thyroid glands.
Anat. Rec. 106, 273 - 274 (1950).

HARMS, H.: Handbuch der Farbstoffe für die Mikroskopie.
Kamp-Lintfort: Staufen Verlag 1965a.

HARMS, H.: Diskussionsbemerkung.
In: Histochemische Methodik des Nachweises von Polysaccharidkomponenten in Schleimstoffen und Grundsubstanzen.
Acta histochemica Suppl. 5, 82 - 83 (1965b).

HELLBAUM, A.A.: The gonad-stimulating activity of pituitary gland from horses of different ages and sex types. Anat. Rec. 63, 147 (1935).

HERLANT, M.: Corrélations hypophyso-génitales chez la femelle de la chauve souris, Myotis myotis (Borkhausen). Arch. Biol. 67, 89 - 180 (1956a).

HERLANT, M.: Les cellules basophiles du lobe antérieur de l' hypophyse chez l'homme. Arch. Biol. 67, 539 - 553 (1956b).

HERLANT, M.: Etude critique de deux techniques nouvelles destinées à mettre en évidence les différentes catégories cellulaires présentes dans la glande pituitaire. Bull. Micr. Appl. 10, 37 - 44 (1960).

HERLANT, M.: The cells of the adenohypophysis and their functional significance. Int. Rev. Cytol. 17, 299 - 382 (1964).

HERLANT, M. et J. RACADOT: Le lobe antérieur de l'hypophyse de la chatte au cours de la gestation et de la lactation. Arch. Biol. 68, 217 - 248 (1957).

HOLLMANN, S.: Nicht-glykolytische Abbauwege der Glucose. In: G. WEITZEL und N. ZÖLLNER, Biochemie und Klinik, Monographien in zwangloser Folge. Stuttgart: Georg Thieme 1961.

HOTCHKISS, R.D.: A microchemical reaction resulting in the staining of polysaccharide structures in fixed tissue preparations. Arch. Biochem. 16, 131 - 141 (1948).

HWANG, U.K. and L.J. WELLS: Hypophysis-thyroid system in the fetal rat: thyroid after hypophyseoprivia, thyroxin, triiodothyronine, thyrotrophin and growth hormone. Anat. Rec. 134, 125 - 141 (1959a).

HWANG, U.K. and L.J. WELLS: Hypophysis-thyroid system in the fetal rat: hypophysis after thyroidectomy and thyroxin. Arch. Anat. microsc. Morph. exp. 48, 123 - 132 (1959b).

JOST, A.: Expériences de décapitation de l'embryon de Lapin. C. R. Acad. Sc., Paris. 225. 322 - 324 (1947).

JOST, A.: Influence de la décapitation sur le développement du tractus génital et des surrénales de l'embryon de Lapin. C. R. Soc. Biol., Paris. 142, 273 - 275 (1948).

JOST, A.: Sur le développement de la thyroide chez le foetus de lapin décapité. Arch. Anat. microsc. Morph. exp. 42, 168 - 183 (1953).

JOST, A.: Gonadal hormones in the sex differentiation of the mammalian fetus. In: R.L DeHAAN and H. URSPRUNG, Organogenesis. New York: Holt, Rinehart and Winston 1965.

JOST, A.: Anterior pituitary function in foetal life. In: G.W. HARRIS and B.T. DONOVAN, The Pituitary Gland. Vol. 2, pp. 299 - 323. London: Butterworth 1966.

JOST, A. et P. DANYSZ: Recherches histochimiques (réaction de Mac Manus) et expérimentales (décapitation) sur la physiologie de l'hypophyse foetale du lapin. C. R. Soc. Biol., Paris. 146, 1062 - 1066 (1952).

JOST, A. et P. GONSE: Application de la méthode à l'acide périodique-Schiff (Mac Manus), à l'étude histo-physiologique de l'hypophyse foetale du Lapin. Arch. Anat. Microsc. Morph. exp. 42, 243 - 273 (1953).

JOST, A. et F.F. MOREL et M. MAROIS: Données préliminaires sur la fixation de radio-iode I^{131} par la thyroide foetale du Lapin. C. R. Soc. Biol., Paris. 143, 142 - 145 (1949).

JOST, A. et F.F. MOREL et M. MAROIS: Nouvelles recherches à l'aide du radio-iode I^{131} sur la fonction thyroi-dienne du foetus de lapin décapité. C. R. Soc. Biol., Paris. 146, 1066 - 1070 (1952).

JOST, A. et R. TAVERNIER: Application de la méthode à l'acide périodique-Schiff (Mac Manus) à l'étude de l'hypo-physe foetal du rat. C. R. Acad. Sc. 243, 1353 - 1356 (1956).

KROL, V.M.: Pituitary studies in the golden hamster, cricetus auratus. I. Normal development and cellular differentiation. Anat. Rec. 105, 601 (1949).

LEV, R. and S.S. SPICER: Specific staining of sulphate groups with alcian blue at low pH. J. Histochem. Cytochem. 12, 309 (1964).

LI, C.H.: Comparative biochemistry of adenohypophyseal hormones. In: U.S. von EULER and H. HELLER, Comparative Endocrinology. Vol. 1. New York and London: Academic Press 1963.

LIPP, W.: Histochemische Methoden. München: R. Oldenbourg 1954.

McMANUS, J.F.A.: Histological demonstration of mucin after periodic acid.
Nature 158, 202 (1946).

MESSIER, B.: Number and distribution of thyrotropic cells in the mouse pituitary.
Anat. Rec. 153, 343 - 348 (1965).

MEYER, K.: Problems of classification.
In: Trans. 1. Conf. "Polysaccharides in Biology" pp. 31 - 51. Josiah Macy, jr. Foundation, New York 1956.

MITSKEVICH, M.S.: Académie des Sciences de Moscou 1957; traduction publiée pour la National Science Foundation U.S.A., 1959.

NOUMURA, T.: Japanese Journal of Zoology 12, 301 (1959).

PAGET, G.E.: Aldehyd-thionin: a stain having similiar properties to aldehyd-fuchsin.
Stain. Techn. 34, 223 - 227 (1959).

PAGET, G.E. and E. ECCLESTON: Simultaneous specific demonstration of thyrotroph, gonadotroph and acidophil cells in the anterior hypophysis.
Stain. Tech. 35, 119 - 122 (1960).

PEARSE, A.G.E.: Cytochemistry of the gonadotropic hormones.
Nature (Lond.) 162, 651 (1948).

PEARSE, A.G.E.: The cytochemical demonstration of gonadotropic hormone in the human anterior hypophysis.
J. Path. Bact. 61, 195 - 202 (1949).

PEARSE, A.G.E.: Observation on the localisation, nature and chemical constitution of some components of the anterior hypophysis.
J. Path. Bact. 64, 791 - 809 (1952a).

PEARSE, A.G.E.: The cytochemistry and cytology of the normal anterior hypophysis investigated by the trichrome-periodic acid-Schiff method.
J. Path. Bact. 64, 811 - 826 (1952b).

PEARSE, A.G.E.: Histochemistry. Third Edition. Vol. 1.
London: Churchill 1968 .

PHILLIPS, J.: Evidence of early pituitary function in the White Leghorn.
Anat. Rec. 144, 69 - 75 (1962).

PHILLIPS, J.B. and L.K. PIIP: The cytology of the prenatal pituitary gland.
Anat. Rec. 125, 573 (1956).

PHILLIPS, J.B. and L.K. PIIP: A cytochemical study of pituitary gland of 1- to 15- day-old rats utilizing the aldehyde-fuchsin staining technique.
Anat. Rec. 129, 415 - 431 (1957).

PHILLIPS, J.B. and B. SCHMIDT: A comparison of pituitary and thyroid gland development in the fetal rat.
Anat. Rec. 131, 588 (1958).

PURVES, H.D.: Cytology of adenohypophysis.
In: G.W. HARRIS and B.T. DONOVAN, The Pituitary Gland. Vol. 1. pp. 147 - 232. London: Butterworth 1966.

PURVES, H.D. and W.E. GRIESBACH: The site of thyrotrophin and gonadotrophin production in the rat pituitary studied by McManus-Hotchkiss staining for glycoprotein.
Endocrinology 49, 244 - 264 (1951a).

PURVES, H.D. and W.E. GRIESBACH: Specific staining of the thyrotrophic cells of the rat pituitary by the Gomori stain.
Endocrinology 49, 427 - 428 (1951b).

PURVES, H.D. and W.E. GRIESBACH: The significance of the Gomori staining of the basophils of the rat pituitary.
Endocrinology 49, 652 - 661 (1951c).

PURVES, H.D. and W.E. GRIESBACH: Changes in the basophil cells of the rat pituitary after thyroidectomy.
J. Endocrin. 13, 365 - 375 (1956).

RACADOT, J.: Acidophilie et basophilie des éléments de la glande pituitaire.
C. R. Soc. Biol., Paris. 142, 423 - 425 (1948).

RACADOT, J.: Les cellules thyréostimulantes du lobe antérieur de l'hypophyse chez le chat.
Ann. Endocrin. (Paris) 20, 550 - 556 (1959).

RACADOT, J.: Contribution à l'étude des types cellulaires du lobe antérieur de l'hypophyse chez quelques mammifères.
Coll. Int. C. N. R. S., No. 128, 1 - 13 (1963).

RAYNAUD, A.: Effects of the destruction of the fetal hypophysis by x-rays upon sexual development of the mouse.
In: A. GORBMAN, Comparative Endocrinology, pp. 452
London: Chapman and Hall 1959.

RAYNAUD, A.: Hormones in development.
In: P. ECKSTEIN and F. KNOWELS, Techniques in Endocrine Research, pp. 221.
New York and London: Academic Press 1963.

RAYNAUD, A. et M. FRILLEY: Destruction, au moyen des rayons X, des ébauches de l'hypophyse de l'embryon de Souris, au treizième jour de la vie intrautérine.
C. R. Acad. Sc. 225, 206 - 207 (1947a).

RAYNAUD, A. et M. FRILLEY: Développement intra-utérin des embryons de Souris dont les ébauches de l'hypophyse ont été détruites, au moyen des rayons X, au 13^{e} jour de la gestation. I. Développement de l'appareil génital.
C. R. Acad. Sc. 225, 596 - 598 (1947b).

RAYNAUD, A. et M. FRILLEY: Structure histologique des testicules des foetus de Souris dont l'hypophyse a été détruite au moyen des rayons X.
C. R. Soc. Biol., Paris. 143, 954 - 958 (1949a).

RAYNAUD, A. et M. FRILLEY: Structure histologique des ovaires des foetus de Souris dont l'hypophyse a été détruite au moyen des rayons X.
C. R. Soc. Biol., Paris. 143, 559 - 563 (1949b).

ROMEIS, B.: Mikroskopische Technik. 16. Aufl.
München-Wien: R. Oldenbourg 1968.

RUMPF, P. and P.E. SMITH: The first occurence of secretory products and of a specific structural differentiation in the thyroid and anterior pituitary during the development of the pig foetus.
Anat. Rec. 33, 289 - 298 (1926).

SANGER, F.: Fractionation of oxidized insulin.
Biochem. J. 44, 126 - 128 (1949).

SASSE, D.: Glykogen in der Organogenese des Verdauungstraktes. Chemomorphologische und stoffwechselhistochemische Analyse.
Erg. Anat. Entwickl.gesch. 40, 25 - 28 et 51 - 52 (1968).

SAXEN, L.: The onset of thyroid activity in relation to the cytodifferentiation of the anterior pituitary.
Acta Anat. 32, 87 - 100 (1958).

SCHAUER, A. und G. SCHEIBE: Über die Verwendung der reversibel polymeren Metachromasie von Pseudoisocyaninen zur Gewebsfärbung.
Histochemie 1, 190 - 195 (1959).

SCHIEBLER, Th.H. und S. SCHIESSLER: Über den Nachweis von Insulin mit den metachromatisch reagierenden Pseudoisocyaninen.
Histochemie 1, 445 - 465 (1959).

SCOTT, J.E. and G. QUINTARELLI and M.C. DELLOVO: The chemical and histochemical properties of Alcian-blue.
Histochemie 4, 73 - 112 (1964).

SERBER, B.J.: A cytological study of the anterior pituitary gland of the normal, gonadectomized and thyroid deficient hamster (mesocricetus auratus).
Anat. Rec. 131, 173 - 189 (1958).

SETHRE, A.E. and L.J. WELLS: Accelerated growth of the thyroid in normal and hypophysectomized foetal rats given thyrotrophin.
Endocrinology 49, 369 - 373 (1951).

SHEPHARD, T.H.: The thyroid.
In: R.L. DeHAAN and H. URSSPRUNG, Organogeneses, pp. 493 - 512.
New York: Holt, Rinehart and Winston 1965.

SIEGMUND, H. und A. MAHNERT: Tierexperimentelle Untersuchungen über die Wirkung infantilen und fetalalen Hypophysenlappens auf infantile Keimdrüsen.
Münch. med. Wschr. 1928, 1835 - 1838 (1928).

SIPERSTEIN, E., C.W. NICHOLS jr. and W.E. GRIESBACH: Cytological changes in the anterior pituitary from birth to maturity.
Anat. Rec. 118, 593 - 619 (1954).

SMITH, P.E. and C. DORTZBACH: The first appearence in the anterior pituitary of the developing pig foetus of detectable amounts of the hormones stimulating ovarian maturity and general growth.
Anat. Rec. 43, 277 - 297 (1929).

SPAGNOLI, H.H. and H.A. CHARIPPER: The effects of aging on the histology and cytology of the pituitary gland of the golden hamster (cricetus auratus), with brief reference to simultaneous changes in the thyroid and testis.
Anat. Rec. 121, 117 - 139 (1955).

SPICER, S.S.: A correlative study of the histochemical properties of rodent acid mucopolysaccharides.
J. Histochem. Cytochem. 8, 18 - 23 (19607).

STEEDMANN, H.F.: Alcianblue 8 GS: A new stain for mucin.
Quart. J. micr. Sci. 91, 477 - 479 (1950).

STERBA, G.: Fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen über die Neurosekretion beim Bachneunauge.
Z. Zellforsch. 55, 763 - 789 (1961).

STERBA, G.: Grundlagen des histochemischen und biochemischen Nachweises von Neurosekret (= Trägerprotein der Oxytocine) mit Pseudoisocyanin.
Acta histochem. (Jena) 17, 268 - 292 (1964).

STRAZNICKY, K. and B. MESS: Effect of TSH on the rate of DNA and protein synthesis in embryonic chicken thyroid cells investigated with ^{3}H-thymidine and ^{3}H-methionine autoradiography.
Acta biol. Acad. Sci. hung. 18, 221 - 229 (1967).

SWETTENHAM, K.: The buffered performic-acid-Alcian-blue-periodic-acid-Schiff method for the differentiation of basophils in the human and rat pituitary.
J. clin. Path. 13, 256 - 260 (1960).

SZENTAGOTHAI, J. and B. FLERKO and B. MESS and B. HALASZ: Hypothalamic control of the anterior pituitary.
An experimental-morphological study.
Budapest: Akademiai Kiado 1968.

TOENNIES, G. and R.P. HOMILLER:
J. Amer. Chem. Soc. 64, 3054 (1942).

WATERMAN, A.G. and A. GORBMAN: Development of the thyroid gland of the rabbit.
J. exp. Zool. 132, 509 - 538 (1956).

WELLS, L.J.: Progress of studies designed to determine whether the fetal hypophysis produces hormones that influence development.
Anat. Rec. 97, 409 (1947).

WELLS, L.J.: Functioning of the anterior hypophysis in the fetal rat.
In: A. GORBMAN, Comparative Endocrinology, p. 444.
London: Chapman and Hall 1959.

WELLS, L.J.: Fetal hormones and their role in organogenesis.
In: R.L. DeHAAN and H. URSPRUNG, Organogenesis.
pp. 673 - 680.
New York: Holt, Rinehart and Winston 1965.

WOLFF, H.H.: Elektive Darstellung der thyreotropinbildenden Zellen im Hypophysenvorderlappen der Ratte mit Dichlorpseudoisocyanin.
Histochemie 4, 388 - 396 (1965).

ABBILDUNGSLEGENDEN

Abb.1. Adulte Adenohypophyse. (a) Thyrotrope Zellen. Dichlorpseudoisocyanin nach Voroxydation mit Kaliumpermanganat (fluoreszenzmikroskopische Aufnahme). (b) gleicher Ausschnitt. Umfärbung: Nach Entfärben in 50 % Alkohol Anfärbung mit Alcianblau. Es reagieren dieselben Zellen.

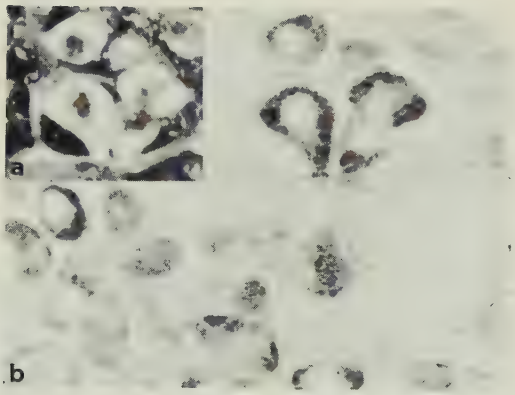
Abb.2. Gonadotrope FSH-Zellen (dieselbe Hypophyse wie in Abb.1). Alcianblau nach Voroxydation mit Kaliumpermanganat.

Abb.3. Erstes Auftreten thyrotroper Zellen im Stadium -13d 17h. Enge Beziehung zu den Kapillaren. Alcianblau nach Voroxydation mit Kaliumpermanganat ohne Gegenfärbung der Zellkerne.

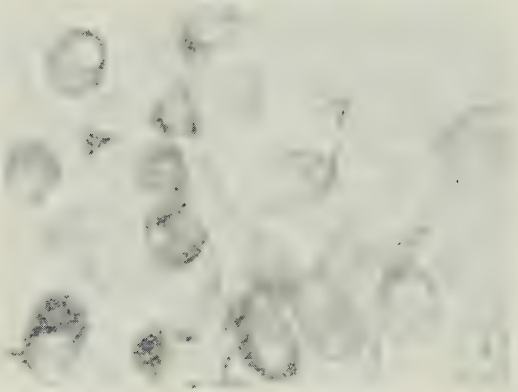
Abb.4. Erstes Auftreten thyrotroper Zellen im Stadium -13d 17h. Dichlorpseudoisocyanin nach Voroxydation mit Perameisensäure (fluoreszenzmikroskopische Aufnahme).

Abb.5. Entwicklungsstufen thyrotroper Zellen. Alcianblau nach Voroxydation mit Kaliumpermanganat. (a) -13d 17h. (b) -14d 17h. (c) -15d 17h. (d) Neonatus.

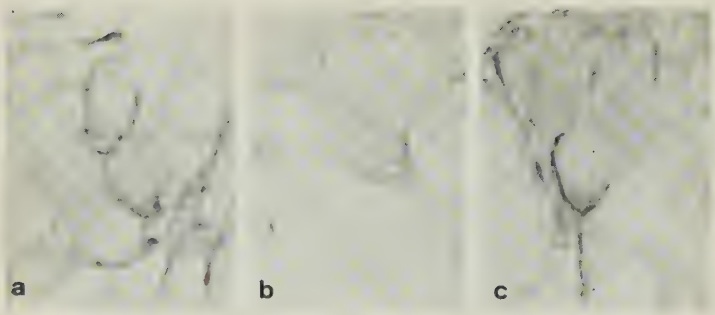
Abb.6. Schilddrüse im Stadium -13d 17h. (a) Diastase-Perjodat-Leukofuchsin Reaktion. Beginnende Kolloidbildung und Umgestaltung des strangförmigen Epithels in Follikel. (b) Nach Hämatoxylin-Eosin ist die beginnende Follikel- und Kolloidbildung nicht zu erkennen.

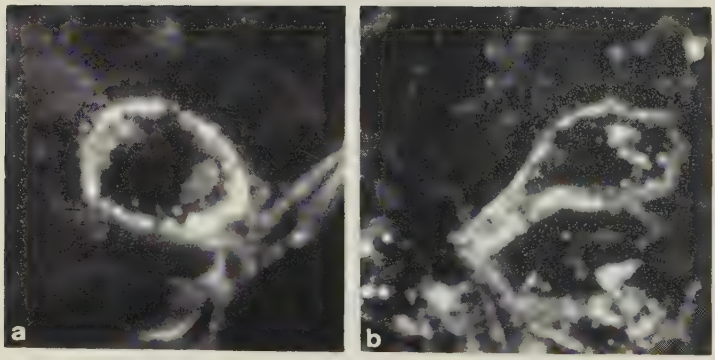


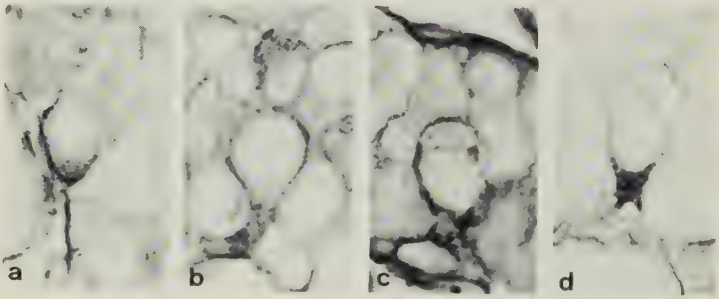
1

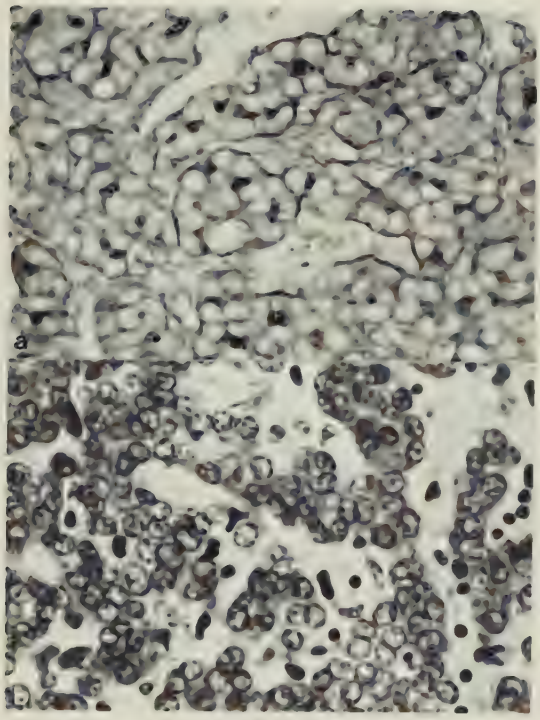


2


3
a
b
c


4
a
b


5
a
b
c
d



6

LEBENSLAUF

Am 2. 11. 1940 wurde ich, Christian Kleßen, in Dresden geboren. Von 1947 bis 1955 besuchte ich in Dresden die Grundschule, anschließend bis zum Abitur 1961 das Schubart-Gymnasium in Aalen. Im Sommersemester 1961 begann ich das Medizinstudium in Würzburg, welches ich in Düsseldorf und Tübingen fortsetzte. Im März 1968 bestand ich in Tübingen das Staatsexamen.

Nach dem Staatsexamen arbeitete ich im Rahmen der Medizinal-assistentenzeit zehn Monate am Anatomischen Institut der Universität Tübingen, sechs Monate auf der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses in Hechingen, vier Monate an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen sowie vier Monate auf der Inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses in Ebingen. Im März 1970 erhielt ich die Approbation.

Seit Mai 1970 bin ich am Anatomischen Institut der Universität Tübingen beschäftigt.